EFFIZIENZ UND KLINISCHE RELEVANZ VON LEUKAPHERESEBEHANDLUNGEN BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER LYMPHATISCHER UND CHRONISCHER MYELOISCHER LEUKÄMIE

Marina Gietz

Diss. München
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544309_0005

Aus der I. Medizinischen Abteilung
des Städtischen Krankenhauses München Schwabing
Chefarzt: Professor Dr. H. Begemann

EFFIZIENZ UND KLINISCHE RELEVANZ VON LEUKAPHERESEBEHANDLUNGEN BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER LYMPHATISCHER UND CHRONISCHER MYELOISCHER LEUKÄMIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Marina Gietz

aus
Berlin

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Begemann
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Wilmanns
Korreferent:	Prof. Dr. H.-B. Hadorn
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	29. 5. 1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
0.	EINLEITUNG	1
1.	KLINIK UND VERLAUF MALIGNER LYMPHOME MIT NIEDRIGEM MALIGNITÄTSGRAD	4
1.1	Die chronische lymphatische Leukämie	4
1.1.1	Die Prolymphozytenleukämie	11
1.2	Das lymphoplasmozytoide Immunozytom	12
1.3	Das centroblastisch-centrocytische maligne Lymphom	13
2.	KLINIK UND VERLAUF DER CHRONISCHEN MYELOISCHEN LEUKÄMIE	14
3.	PROGNOSEBEURTEILUNG VON CLL UND CML	17
3.1	Prognose der CLL	17
3.2	Prognose der CML	18
4.	MATERIAL UND METHODEN	21
4.1	Aufschlüsselung der Patientengruppen	21
4.2	Depletion zellulärer Bestandteile mit Zellseparatoren	27
4.2.1	Arbeitsweise des IBM-Zellseparators 2997	29
4.3	Venenpunktion und Blutabnahme	31
4.4	Antikoagulation des Patientenblutes	32
4.4.1	Bei der CLL-Gruppe	32
4.4.2	Bei der CML-Gruppe	33
4.5	Diagnosestellung bei CLL- und CML-Patienten	34
4.5.1	Diagnosestellung bei CLL	34
4.5.2	Diagnosestellung bei CML	35
4.5.3	Immundiagnose von B- und T-Zell-Leukose	35
4.6	Statistische Auswertung	41

5. ERGEBNISSE 42

5.1 Mittelwerte von Prozedurvariablen und Kenngrößen 42
5.2 Berechnung der Korrelationskoeffizienten 51
5.2.1 Koeffizienten der CLL-Gruppe 51
5.2.2 Koeffizienten der CML-Gruppe 52
5.3 Lineare multiple Regressionsanalyse 54
5.3.1 Regressionsanalyse der CLL-Gruppe 56
5.3.2 Regressionsanalyse der CML-Gruppe 57
5.4 Veränderungen von hämatologischen Parametern unter dem Einfluß der depletorischen Behandlung 57
5.4.1 Veränderungen bei 21 Patienten mit zusätzlicher Therapie 57
5.4.2 Veränderungen bei 2 Patienten ohne zusätzliche Therapie 60
5.5 Therapeutische Beeinflussung des Krankheitsverlaufes 63
5.6 Proliferationsverhalten von Lymphozyten 70

6. DISKUSSION 84

7. ZUSAMMENFASSUNG 109

8. ANHANG 111

8.1 Fallbeschreibungen der CLL-Patienten 111
8.2 Fallbeschreibungen der CML-Patienten 118

9. LITERATURVERZEICHNIS 121

0. EINLEITUNG

Eine schon zu Hippokrates Zeiten (5. und 4. Jahrhundert v.Chr.) geübte Heilmethode, dem Körper Blut zu entziehen, ist der Aderlaß. Grundgedanke war dabei, der Natur zu helfen, das gestörte Gleichgewicht des Körpers, dem eine falsche Mischung der vier Säfte zugrunde liegen sollte, wiederherzustellen. Besonders großzügig ging man mit dem Zur-Ader-lassen bei Pneumonien vor. Leistete der Patient Widerstand, wurde die Prozedur bis zum Eintritt der Ohnmacht durchgeführt.

Bei den Dalmatinern war es Brauch, daß sich eine schwangere Frau zweimal einer Aderlaßbehandlung unterzog, damit die Geburt ohne Komplikationen verlief (19). Viele Ärzte kämpften schon um 300 v.Chr. wegen des drohenden Abortes dagegen an. Aber wahrscheinlich vergeblich, denn es gehört heute noch bei den Persern zur Tradition und wird bevorzugt an Schwangeren im 6. und 7. Monat angewendet. Nur während der ersten drei Schwangerschaftsmonate hält man die Blutentnahme für gesundheitsgefährdend (64).

Die Medizinmänner der australischen Ureinwohner praktizieren den Aderlaß aus religiösen Gründen bis in unsere Gegenwart. Bei rituellen Festen wird den Geistern Menschenblut als Nahrung angeboten, damit sie sich am Lebenssaft laben können und dem Kranken wohlgesonnen sind. Zu diesem Zwecke wird ein Gefäß am Handgelenk, Unterarm oder an der Brust eröffnet und das Blut verspritzt (29).

Der Aderlaß findet als Entzug von Vollblut ohne Flüssigkeitsersatz in der heutigen Zeit nur noch beschränkte Anwendung:

-- Zur Hämatokritreduktion bei Polycythämia vera rubra und Hämochromatose

-- gelegentlich bei symptomatischen Polyglobulien; z.B. im Verlauf von Herzerkrankungen und Hypertonien zur Kreislaufentlastung (3).

Der übliche Entzug von 500 - 800ml Blut, bedeutet für den Patienten zum einen eine Dehydratation - obwohl das verringerte Intravasalvolumen teilweise aus dem Extrazellulärraum wieder aufgefüllt wird - und zum anderen einen beträchtlichen Proteinverlust (23).

Diese Nachteile haben die Entwicklung von Maschinen vorangetrieben, die selektiv Blutkomponenten gewinnen lassen und zur "Hämotherapie nach Maß " führten (22, 40, 70, 72).

Bierman et al. (6) haben 1956 gezielt mit Hilfe des Cohn'schen Blutfraktionierers dem Blut von Leukämiepatienten weiße Blutzellen entzogen, um kinetische Studien zu betreiben. Sie waren damit die ersten, die die Leukapherese-Technik anwandten und hierin einen therapeutischen Ansatzpunkt sahen: Nach Entnahme großer Mengen weißer Blutkörperchen sank bei den Patienten die Konzentration an Leukozyten im Blut.

1961 berichtete Morse (61) über die Gewinnung von Granulozyten für Transfusionszwecke mittels Beutelleukapherese. Die Methode ist recht einfach und beruht im Prinzip auf der unterschiedlichen Sedimentationsgeschwindigkeit der verschiedenen Blutbestandteile in einem Auffangbeutel.

Erste Schritte, die depletorische Therapie - d.h. Entfernung bestimmter Fraktionen aus dem Blut - im Klinikbetrieb einzuführen, wurden 1965 von Freireich (28) unternommen. In Zusammenarbeit des National Cancer Institut

und der IBM Cooperation wurde ein Blutzellseparator entwickelt, der in etwas modifizierter Form (2.Auflage - Typ 2997) in der I. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing auch zum Einsatz kam.

Das Ziel dieser Arbeit war nun, die Ausbeute an eliminierten Leukozyten sowie die Extraktionseffizienz zu bestimmen und darüberhinaus festzustellen, ob durch Leukapherese - oder allgemeiner Zytapherese - die klinische Symptomatik der Patienten zu verbessern ist.

1. KLINIK UND VERLAUF MALIGNER LYMPHOME MIT NIEDRIGEM MALIGNITÄTSGRAD

1.1 Die chronische lymphatische Leukämie

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL, auch chronische Lymphadenose) wird nach der Kieler Klassifikation von Lennert (54) zu den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) von niedrigem Malignitätsgrad gezählt. Es gilt heute als gesichert, daß sie eine systemische Erkrankung ist mit einer Akkumulation von kleinen, ausgereiften, aber immunologisch inkompetenten Zellen (3, 18, 30). Das heißt, ein Teil der Lymphozyten hat die Fähigkeit der Ausreifung zu Antikörper (AK)-sezernierenden Zellen verloren. Trotz der hohen Leukozytenzahl im peripheren Blut ist also die Abwehrlage herabgesetzt, wobei das humorale System (B-Lymphozyten, B-Zellen) stärker betroffen ist als das zelluläre (T-Lymphozyten, T-Zellen).

Während im normalen Differentialblutbild (Diff.BB) 5.000 - 10.000 Leukozyten/µl mit einem Lymphozytenanteil von 20 - 30% vorkommen (14), findet sich bei der Lymphadenose meist eine Zunahme auf 200.000 - 500.000 Zellen/µl (oder mehr) mit 60 - 80% reifen Lymphozyten. Die tägliche Neubildungsrate ist auf das 10 - 15-fache gesteigert und führt mit einer 5-fach verlängerten Lebenszeit zu einer Anhäufung von Lymphozyten in Blut und verschiedenen Organen (75). Sekundär entwickeln sich, nach Verdrängung der übrigen Zellsysteme in Lymphknoten (LK) und Knochenmark, Hypogammaglobulinämie, Anämie und Thrombozytopenie. Die Zytopenie kann in Spätstadien durch einen ausgeprägten Hypersplenismus - gesteigerter Abbau von Erythrozyten und Thrombozyten - noch verstärkt werden.

Galton (30) definierte die CLL als eine Erkrankung mit persistierender Lymphozytose von über 5.000 weißen Zellen/µl bei einem Lymphozytenanteil von mehr als 25% in Knochenmarksausstrichen.

Normalerweise zirkulieren Lymphozyten zwischen den lymphatischen Organen, Knochenmark (KM), Blut und anderen Geweben. Für ca. eine Stunde täglich treten die Zellen ins Blut über, siedeln sich für Stunden bis Tage im lymphatischen Gewebe an und kehren dann erneut ins Blut zurück. Diese Rezirkulation dient dem Austausch von weißen Blutzellen zwischen lymphatischen Organen und anderem Gewebe und zur Weitergabe von "Information" nach Kontakt mit Antigenen (81).

Theml (76) und Schiffer (68) stellten mit Hilfe von Isotopenmarkierungen lymphoider Zellen einen rasch austauschbaren Lymphozytenpool dem zirkulierenden Pool gegenüber. Es zeigte sich, daß bei CLL-Patienten ersterer nur 2 - 6-fach größer ist als der zirkulierende Pool, während Normalpersonen mit dem 6 - 60-fachen um ein Vielfaches darüber liegen. Die relative Größe des rasch austauschbaren Pools nimmt bei steigender Lymphozytenzahl sogar ab, womit die Austauschstörung noch verstärkt wird.

Flad et al. (23) fanden in der Lymphe eine selektive Verminderung der CLL-B-Zellen, bei gleichzeitiger Anreicherung einer Population mit normaler Reaktion auf mitogene Stimuli. Dies läßt auf einen Membrandefekt der leukämischen B-Lymphozyten und selektive B-Zell-Rezirkulationsstörung schließen. Bei Markierung von Lymphozyten mit ^{3}H-Thymidin und anschließender audioradiographischer Zellanalyse ließ sich eine kurzlebige CLL-Lymphozytenpopulation (5%) mit einer hochgerechneten Umsatzzeit von weniger als 20 Tagen von einer langlebigen (95%) mit einer Umsatzzeit von mindestens 4 - 5 Jahren trennen (76). Das führt zu einer Akkumulation von langlebigen Lymphozyten,

deren Lebenszeit aufgrund ihrer Unfähigkeit zur Transformation verlängert ist.

Der überwiegende Teil der neugebildeten Zellen geht in die teilungsinaktive G_o-Phase des Zellzyklus über, lebt als ruhende Zelle weiter, trägt aber nicht mehr zur Tumorzellvermehrung bei (75). Somit ist das Wachstum des lymphatischen Systems langsamer, als aufgrund der Proliferationsrate zu erwarten wäre. Das Wachstum von Zellpopulationen wird als Nettobetrag von Zellproduktion und -elimination definiert und unterliegt regulatorischen Vorgängen, die Fluktuationen um einen engen Sollwert zulassen. Da die Zellproliferation bei der Lymphadenose keine Unterschiede gegenüber dem normalen lymphatischen Zellsystem in der frühen Kindheit zeigt (50 - 70% Lymphozyten von 10.000 Leukozyten/µl oder mehr, Zellverdoppelung der Lymphozyten (T_V) bis zum 5. Lebensjahr alle 12 Monate; T_V bei CLL 8 Monate und mehr), vermutet man, daß Neubildung und Abbau entkoppelt sind. Die Akkumulation von Lymphozyten beruht demnach auf einem Überwiegen von Zellneuproduktion bzw. einer Abbaustörung (80). Bei den gelegentlich beobachteten stationären Phasen der asymptomatischen, "benignen" Verlaufsform scheint der Rückkoppelungsmechanismus wenigstens teilweise noch zu funktionieren und ein Gleichgewicht zwischen Auf- und Abbau schaffen zu können (30).

Die CLL ist in der Mehrzahl der Fälle eine B-Zell-Leukose; dafür sprechen typische Oberflächen-Immunglobuline und kristalloide intrazytoplasmatische Einschlüsse (wahrscheinlich von Immunglobulinen der Klasse M (IgM)) in den B-Lymphozyten (73). Die meisten Lymphozyten synthetisieren ein monoklonales Membranimmunglobulin vom Typ µ (SmIgM) der schweren Ketten (H-Ketten). Die Leichtkettenklasse ist entweder K oder λ, meist aber K. Das bedeutet gegenüber Lymphozyten von Normalpersonen eine Restriktion der Oberflächenimmun-

globuline bei der Kombination von schweren mit leichten Ketten (L-Ketten) - und somit das Vorfinden von einheitlicher idiotypischer und allotypischer Spezifität. Hinzukommt, daß im Gegensatz zu normalen B-Zellen die Ausprägungsdichte der Membranimmunglobuline homogener und geringer ist. Preud'homme et al. (65) interpretierten diesen monoklonalen Charakter als einen einheitlichen Reifezustand der proliferierenden B-Zell-Population. In Knochenmarksaustrichen wurde von Kubo et al. (52) auf CLL-B-Zellen neben membrangebundenem IgM (SmIgM) zusätzlich IgD (also SmIgD) gefunden. Dabei variiert die Ausprägungsintensität von IgD und IgM erheblich, sowohl von Patient zu Patient als auch zu verschiedenen Zeitpunkten bei ein und demselben Patienten. Der Prozentsatz an Zellen mit beiden Oberflächenimmunglobulinen ist höher als bei gesunden Menschen, aber in der Größenordnung wie im Nabelschnurblut Neugeborener. Gelegentlich bilden CLL-Zellen auf ihrer Oberfläche Antigene aus, die auch auf fetalen aber nicht mehr auf Lymphozytenpopulationen von Erwachsenen nachweisbar sind. Man nimmt deshalb einen ähnlichen Differentiationsgrad der Lymphozyten von Neugeborenen und CLL-Patienten an. Diese Befunde sprechen für die Derepression eines "verbotenen Klons" von B-Lymphozyten (30, 73).
Die leukämischen Zellen zeigen in der Gewebekultur keine Reaktion auf mitogene Stimuli (wie Tuberkulin, Pokeweed-Mitogen), die normale B-Lymphozyten zur Transformation in die Antikörper (auch Immunglobuline) sezernierende Plasmazelle veranlassen. Als Ursache wird ein verändertes Muster in der Ribonukleinsäure-Produktion gesehen, das zu einem partiellen Differenzierungsblock führt (18).

Die T-Zell-Funktionen (d.h. die zellgebundenen Reaktionen) sind bei der CLL über einen langen Zeitraum intakt. Die Fraktion der T-Zellen ist relativ

gesehen von durchschnittlich 30% auf 7% erniedrigt, absolut aber in der Anfangsphase der Erkrankung sogar erhöht (14). Verzögerte Transplantatabstoßung nach Übertragung homologer Hauttransplantate und eine statistische Häufung von Zweittumoren als Folge einer verminderten Tumorabwehr zeigen, daß nach einer Latenzzeit mit einer Störung der zellulären Abwehr gerechnet werden muß.

Nach in vitro Untersuchungen von Callery und Mitarbeitern (12) ist die Fähigkeit von T-Zellen mit leukämischen und normalen B-Zellen bei der Synthese und Sekretion von Immunglobulinen (Ig) zu kooperieren eingeschränkt. Da T-Lymphozyten für eine maximale Synthese und Abgabe von Antikörpern erforderlich sind, verstärkt diese T-Zell-Interaktionsstörung den Sekretionsdefekt der B-Lymphozyten. Wybran et al. (88) erbrachten mittels Gradiententrennung des Serums von CLL-Patienten und Normalpersonen den Nachweis, daß es aber auch eine T-Zell-Population gibt, die bei in vitro und in vivo Untersuchungen normales Reaktionsverhalten zeigt.

In einem gewissen Prozentsatz der CLL-Fälle beobachtet man das Auftreten von Autoimmunprozessen (18). Dazu rechnet man Erkrankungen wie autoimmunhämolytische Anämie (häufigste Form), idiopathische thrombozytopenische Purpura, Vaskulitis, rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom und systemischer Lupus erythematodes. Die Krankheit kann manchmal ganz diskret verlaufen, eventuell auch ohne klinische Symptomatik, und nur an Hand von Laborhinweisen erkennbar sein.

Grundsätzlich können sich bei der CLL Autoimmunprozesse zu verschiedenen Zeitpunkten einstellen. Da sie aber gehäuft in den Spätstadien plötzlich auftreten, sieht man einen Zusammenhang mit der Verabreichung von großen Dosen ionisierender Strahlung und Medikamenten oder viraler Infektion (z.B.

Herpes Zoster, der bei herabgesetzter Immunitätslage generalisieren kann). Nahezu unbekannt sind Autoimmunprozesse bei den myeloproliferativen Erkrankungen wie der chronischen myeloischen Leukämie (CML).

Übereinstimmend wird in der Literatur über zwei Verlaufsformen der CLL berichtet, zwischen denen es fließende Übergänge gibt (3, 30):

— Bei Typ I pendelt sich nach einer anfänglichen Zunahme der Leukozyten die Zellzahl um einen Mittelwert ein. Diese stationäre Phase wird für Monate oder Jahre beibehalten. Die Erkrankung verläuft zunächst asymptomatisch; LK-Schwellung, Organvergrößerung, Nachtschweiß und Fieber treten erst nach einer Latenzzeit auf.

— Typ II stellt eine aggressivere Verlaufsform dar. Die Zellzahl nimmt während des Beobachtungszeitraumes kontinuierlich zu; der Verlauf geht meist nur über wenige Jahre.

Da bei dieser Erkrankung schon frühzeitig - neben einer peripheren Leukozytose mit kleinen, zirkulierenden Zellen - immer auch KM und/oder Leberinfiltrate (im Sinne von Ann Arbor IV) auftreten, wird nie ein umschriebenes Krankheitsstadium erfaßt.

Rai und Mitarbeiter (66) nahmen 1975 eine klinische Stadieneinteilung der CLL vor, die in Abhängigkeit von der Ausbreitung des Lymphoms eine diagnostische Hilfe für Prognose und Behandlungsbedürftigkeit vermittelt. Dabei fanden sie einen Zusammenhang zwischen dem Stadium zum Diagnosezeitpunkt und der medianen Überlebenszeit (Tab. 1):

Tabelle 1: Korrelation zwischen Rai-Stadium und Überlebenszeit

Stadium	klinische Symptomatik	Überlebenszeit Monate
0	nur Lymphozytose, Lymphozyten absolut: im Blut $\geq$ 15.000/µl im KM $\geq$ 40%	> 150
1	Lymphozytose und vergrößerte LK	~ 101
2	Lymphozytose und vergrößerte Milz und/ oder Lebervergrößerung fakultativ: LK vergrößert	~ 71
3	Lymphozytose und Anämie: Hb < 11 g/100 ml oder Hkt < 33% fakultativ: LK und/oder Leber, Milz vergrößert	~ 19
4	Lymphozytose und Thrombozytopenie: < 100.000/µl fakultativ: Anämie, Organvergrößerung	~ 19

Als Ergebnis ist festzuhalten, daß die Lebenserwartung unabhängig davon ist, ob die Patienten sich zum Diagnosezeitpunkt in diesem Stadium befinden, oder ob sie aus einem anderen Stadium hineinwechseln.

Viele Patienten brauchen zum Diagnosezeitpunkt noch keine Therapie oder wie Damashek (18) es formulierte: "Keine Therapie ist besser als irgendeine, besonders bei Anwendung großer Dosen ionisierender Strahlung oder alkylierender Substanzen". Eine Leukozytose ohne weitere Symptomatik ist keine Indikation zum Einschreiten, solange keine extremen Zellzahlen auftreten.
Behandlungsindikation nach Begemann (3) ist gegeben, wenn:

-- der Allgemeinzustand (AZ) deutlich reduziert ist
-- eine Anämie vorliegt, die einen KM-Befall wiederspiegelt
-- zunehmende Organvergrößerung zu Verdrängungserscheinungen führt, oder Komplikationen wie Autoimmunerkrankungen auftreten
-- Stadium III oder IV nach Rai zum Diagnosezeitpunkt vorliegt.

1.1.1 Die Prolymphozytenleukämie

Eine seltene Variante der CLL, für die auch eine Unterscheidung in B- und T-Zelltyp möglich ist, stellt die Prolymphozytenleukämie (PLL) dar. Es zeigt sich eine Bevorzugung des männlichen Geschlechtes, der Häufigkeitsgipfel der Erkrankung liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr.
Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Schwäche, Fieber und Gewichtsverlust führen erst spät zur Diagnosestellung. Meist hat dann der Übergang in die aggressivere Phase der prolymphozytären Transformation schon stattgefunden. Die Lymphozytose (hauptsächlich Prolymphozyten) erreicht zu diesem Zeitpunkt Werte um 300.000/µl, eine Anämie zeigt die Depression der KM-Funktion an.
Bei der körperlichen Untersuchung imponiert eine stark vergrößerte Milz neben einer nur mäßigen Hepatomegalie. Die periphere Lymphadenopathie ist meistens nur minimal. Prognostisch ungünstig ist die häufig beobachtete

Resistenzentwicklung gegenüber Standardzytostatika (Kortikosteroide und alkylierende Substanzen). Auch Milzbestrahlung kann im Gegensatz zur CLL den Prozeß nicht mehr aufhalten. Nach Diagnosestellung leben die Patienten selten länger als ein Jahr (31).

1.2 Das lymphoplasmozytoide Immunozytom

Je nach Differenzierungsgrad der Immunoblasten kann man bei den immunozytischen malignen Lymphomen morphologisch ein lymphoplasmozytoides von einem lymphoplasmozellulären und polymorphzelligen Immunozytom abgrenzen. Nach der Kieler Klassifikation zählen sie ebenfalls zu den NHL niedriger Malignität. Die Altersverteilung zeigt wie bei der CLL eine Häufung zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr.

In den B-Zellen ist intrazytoplasmatisch gespeichertes monoklonales Ig (meist IgM, gelegentlich auch IgG oder IgA) nachgewiesen worden, das anscheinend aber nicht immer ins Blut abgegeben werden kann. Immunglobuline der gleichen Klasse können im Serum sogar stark vermindert sein. In dieser Sekretionsstörung einiger Verlaufsformen des Immunozytoms wird die nahe Verwandtschaft zur CLL deutlich.

Klinisch lassen sich aufgrund der Organmanifestation drei Erscheinungsbilder voneinander abgrenzen (3):

-- der lymphonodöse Typ mit den im Vordergrund stehenden LK-Schwellungen, der differentialdiagnostisch immer bei der CLL in Betracht gezogen werden sollte, da er meist ebenfalls leukämisch verläuft.

-- der splenomegale Typ mit riesiger Milz, aber nur geringfügigen LK-Vergrößerungen
-- der extralymphatische Typ mit Krankheitsmanifestation in Haut, Muskulatur oder Orbita (dann okulokutaner Typ).

1.3 Das centroblastisch-centrocytische maligne Lymphom

Das centroblastisch-centrocytische (cb/cc) maligne Lymphom - ein Keimzentrumstumor - ist eines der häufigsten und bezüglich der Prognose gutartigsten NHL (Brittinger, 9). Es weist als einziges Lymphom eine gewisse Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes auf (m : w = 1 : 1,22) und hat sein Erkrankungsmaximum zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr (43).
Die mikroskopisch in den infiltrierten LK nachgewiesenen großfollikulären Strukturen sind für die frühere Namensgebung verantwortlich: großfollikuläres Lymphom Brill Symmers.
Heute bezieht man sich auf den Anteil der dominierenden Zellarten im peripheren Blutbild: Centrocyten und Centroblasten.
Für ein NHL niedriger Malignität ist ein Centroblastenanteil von 1 - 5% (höchstens aber 35%) charakteristisch (43). Bei höheren Werten wird diese B-Zell-Neoplasie zu den hochmalignen Lymphomen gerechnet. Ein Übergang zu einem centroblastischen Lymphom (Sarkom) ist klinisch schon beobachtet worden, aber selten.

2. KLINIK UND VERLAUF DER CHRONISCHEN MYELOISCHEN LEUKÄMIE

Nach den Erkenntnissen der letzten Jahren ist die chronische myeloische Leukämie (CML, auch chronische Myelose) eine erworbene, klonale, myeloproliferative Erkrankung (48). Dem Prozeß liegt vermutlich eine neoplastische Transformation auf der Ebene der pluripotenten Stammzelle zugrunde. Da der pathologische Klon genetisch instabil ist, können noch aggressivere Zellinien daraus hervorgehen. Erhöhte Strahlenexposition, therapeutische Strahlentherapie und Langzeitkontakt mit mitogenen Chemikalien sind als auslösende Momente zu betrachten. Zwillingsstudien zeigen keine überzeugende Konkordanz bei eineiigen Zwillingen, so daß eine genetische Disposition unwahrscheinlich erscheint. Die Krankheit tritt, ohne eine Geschlechtsdominanz erkennen zu lassen, bevorzugt im mittleren bis höheren Lebensalter auf.
In der chronischen Phase der CML ist der Anteil der zirkulierenden myeloischen Stammzellen im peripheren Blut extrem erhöht. Das drückt sich in der Zahl der "colony-forming-cells" (CFC) aus, die das 10 - 20-fache der Norm erreichen kann. Wie Isoenzym- und karyotypische Studien belegen, leiten sich fast alle CFC vom neoplastischen Zellklon ab. Möglicherweise führt ein erhöhter Blutspiegel des "colony-stimulating-factors" zur Expansion des Stammzellenpools, da im Blut und Serum einiger Patienten mit CML erhöhte Werte für diesen Faktor gemessen wurden.
Morley u. Mitarbeiter (60) konnten bei mehreren unbehandelten CML-Patienten spontane zyklische Schwankungen mit gleicher Amplitude von Granulozyten und Thrombozyten nachweisen. Vodopick et al. (83) bestätigten dies bei Patienten mit initialer Milzbestrahlung, fanden aber eine Phasenverschiebung zwischen Granulozyten und Thrombozyten, die sich nicht mit einer Verschiebung der Zellen zwischen verschiedenen Speichern (Pools) erklären ließ.

Gegenüber gesunden Probanden sind die Perioden der Fluktuationen größer und die Amplituden steigen mit jeder folgenden Oszillation an. Ein negativer Rückkoppelungsmechanismus, der unter dem Einfluß einer homeostatischen Substanz (colony-stimulating-factor) Granulopoese und Plättchenbildung regelt, scheint also noch bei einigen Patienten - zumindest im Beginn der Erkrankung - dafür verantwortlich zu sein.
Der Wachstumsvorteil der leukämischen Population, der wahrscheinlich zu einer Verdrängung der normalen hämatopoetischen Zellsysteme führt, scheint durch eine gewaltige Expansion von Stammzellen bedingt zu sein. Abnorme Proliferation oder verzögerte Differentiation sind nicht nachweisbar. Aus zellkinetischen Studien weiß man, daß eine verminderte Zellteilung vorliegt, nur eine geringe Anzahl von Zellen sich in der DNS-Synthese befindet, und die intermitotische Zeit verlängert ist. Hinzu kommen eine verringerte Elimination der Zellen aus dem Proliferationspool und eine gegenüber der Norm (6 - 8 Stunden) erheblich verlängerte Granulozytenhalbwertszeit (23 - 26 Tage) (48).

Das klinische Leitsymptom ist eine ausgeprägte Splenomegalie. Daneben finden sich im weiteren Verlauf Lebervergrößerung, Anämie und Thrombozytopenie. Zu Beginn oder bei einem Wechsel des Krankheitsbildes (Blastenschub, s. Seite 16) beobachtet man auch häufig eine extreme Thrombozytose. Die Leukozytose kann Werte bis zu mehreren 100.000/µl annehmen. Das Diff.BB, das sämtliche Zellen der weißen Reihe, einzelne kernhaltige, rote Vorstufen und eine absolute Erhöhung der Basophilen und Eosinophilen bieten kann, ist manchmal diagnostisch wegweisender als ein KM-Aspirat. Bei ungefähr 30 - 40% der Patienten entwickelt sich im weiteren Krankheitsverlauf eine Knochenmarkfibrose, deren Ursache noch unklar ist.

Die alkalische Leukozytenphosphatase (ALP), ein Enzym reifer, neutrophiler Granulozyten, ist stark erniedrigt bzw. kann ganz fehlen, was als prognostisch ungünstiges Zeichen anzusehen ist. Normale oder erhöhte Werte dieses Enzyms treten auf bei Infektion und/oder Zweittumor oder kündigen die Blastenkrise an.

In einem hohen Prozentsatz der Fälle setzt bei der chronischen Myelose eine Transformation ein: Die akute Verlaufsform - auch als Blastenschub bzw. Blastenkrise bezeichnet - zeigt Auftreten von mehr als 30% Vorstufen im Blutbild (BB) und Knochenmark, unerklärliches Fieber, vollentwickelte Panzytopenie und Entwicklung eines neoplastischen Klons, der sich von Philadelphia-Chromosom (Ph^1)- positiven Zellen ableitet. Weitere Chromosomenaberationen sind möglich. Der Wachstumsvorteil des pathologischen Klons führt zu einer Unterdrückung der normalen Hämatopoese, sowie der Zellen der chronischen Phase.
Bemerkenswert ist, daß sich entweder nur lymphoide oder nur myeloische Blasten in der Blastenkrise finden, was die Theorie von einem neoplastischen Klon, der sich von einer pluripotenten Stammzelle ableitet, noch erhärtet.

3. PROGNOSEBEURTEILUNG VON CLL UND CML

3.1 Prognose der CLL

Die chronische lymphatische Leukämie ist eine Erkrankung des höheren Lebensalter. Nach Zippin (90) manifestiert sie sich zu 80% zwischen dem 50. und 79. Lebensjahr. Die relative Überlebenszeit nimmt mit zunehmendem Alter bei Erkrankungsbeginn ab, wobei Frauen mit einer 50%-igen Fünfjahres-Überlebenszeit eine bessere Prognose haben als Männer (41%).

Patienten, bei denen die Krankheit initial schon stärker ausgebildet ist (Typ II, siehe 1.1), mit Leukozytenwerten über 50.000/µl, KM-Infiltration >80%, Hämoglobinabfall auf ≤ 10 g/100 ml, Thrombozytopenie mit Werten unter 100.000/µl, Organomegalie und Hypogammaglobulinämie, haben eine ungünstigere Prognose, als Patienten mit der komplementären Symptomenkonstellation (Typ I). Die meisten Patienten liegen mit wechselnder Kombination der krankheitsbestimmenden Faktoren zwischen diesen beiden Extremen (Theml, 73).

Prognose bestimmend ist im allgemeinen das zunehmende Antikörpermangelsyndrom, das therapeutisch nicht zu beeinflussen ist. Die Infektionsneigung der Patienten wird häufig noch durch eine Granulozytopenie verstärkt. Eine thrombozytopenische Blutung verkürzt nach Begemann (3) nur bei 10% der Fälle die Überlebenszeit.

Nach Brittinger (9) ist die Lebenserwartung von Patienten gegenüber dem Gesamtkollektiv der CLL geringer, wenn die LK-Histologie ein pseudofollikuläres Bild ergibt.

Als Verlaufsparameter für das Fortschreiten der Krankheit kann man die Lymphozytenverdoppelungszeit (T_V) heranziehen (Definition siehe 5.6, S.70). Die

Werte für die Akkumulationsgeschwindigkeit schwanken zwischen wenigen Wochen bis zu mehreren Monaten (73, 80).
Gelegentlich kann im Verlauf von fieberhaften Infekten eine Spontanremission beobachtet werden. Ein Hinausschieben des Therapiebeginns, was von Zippin (90) mit einer besseren Prognose korreliert wird, erscheint deshalb vor allem im Rai-Stadium 0 als sinnvoll.

3.2 Prognose bei der CML:

Prospektive Studien, die an Risikopatienten im Hinblick auf eine Leukämieentstehung durchgeführt wurden, lassen vermuten, daß das Ph^1-Chromosom ein früh erkennbares, aber nicht obligates, Manifestationsmerkmal der CML im Knochenmark darstellt (Brunning, 10).
Brunning fand bei 85 - 95% der Kranken das Ph^1-Chromosom in allen myeloischen Zellen und in den Vorstufen der Megakaryo- und Erythropoese (ein Hinweis für einen möglichen Stammzellen-Defekt, so daß alle drei Zellsysteme betroffen sind). Dieses Chromosom repräsentiert eine erworbene Translokation eines Teils des langen Armes von Chromosom 22 (G-Gruppe) auf Chromosom 9 (Gruppe D) (9p+; 22p-). In KM-Metaphasen ist es zu über 90% nachweisbar, nicht jedoch in Fibroblasten und peripheren Lymphozyten.
Zusätzliche chromosomale Veränderungen treten bei 30% der Patienten in der chronischen oder beim Übergang in die akute Phase hinzu.
Existieren im Knochenmark neben dem pathologischen Klon noch normale Zellinien - ohne Chromosomenaberrationen - spricht man von Mosaiken. Diese Mosaike treten vor allem bei durch Busulfan (Myleran^R) induzierter KM-Hypo-

plasie auf und sind - wahrscheinlich durch einen resultierenden Wachstumsvorteil der normalen Zellen - von prognostischer Bedeutung. Das heißt, die Überlebenszeit der Patienten scheint um so größer zu sein, je geringer der Anteil der Ph^1-positiven Zellen in KM-Metaphasen ist (48).
Es gibt auch wenige Ph^1-negative Fälle, die sich durch einen rasch progredienten Krankheitsverlauf und geringere Ansprechbarkeit auf Chemotherapie auszeichen (3).

Die Lebenserwartung der CML-Patienten wird durch die Dauer der chronischen Phase bestimmt, die auf durchschnittlich 3 - 4 Jahre begrenzt ist. In über 70% der Verläufe tritt nach einem Prodromalstadium eine Akzeleration der Krankheit ein: Es kommt innerhalb von Monaten zu einer Zunahme unreifer Zellen und Blasten im peripheren Blut und KM (bei über 20% spricht man von akzelerierter Phase).
Ein schnellerer Umschwung - innerhalb von Wochen - und ein Nichtmehransprechen auf die vorausgegangene Therapie kennzeichnen den Blastenschub.
Bei einigen Patienten vollzieht sich die blastische Transformation extramedullär - z.B. in Milz, LK, Brust, in periostalen und kortikalen Knochen oder im zentralen Nervensystem - und kann sogar der im Mark vorausgehen (2).
Die Zellen der Blastenkrise sind meist lymphoider oder myeloischer Natur, so daß man den Reifungsblock des neoplastischen Klons auf der Ebene der pluripotenten Stammzelle vermutet (s.o.).
In 50 - 60% der Untersuchungen haben die Blasten das Aussehen wie bei der akuten myeloblastischen Leukämie (AML). Megakaryoblasten kann man zu 15% und Erythroblasten zu 10% bei Patienten identifizieren. Ganz selten kommt es zu einer myelomonozytären oder basophilen Transformation der hämatopoetischen Vorstufen im Mark. Bei ca. einem Drittel der Ph^1-positiven, chronischen mye-

loischen Leukämien exprimieren die nach morphologischen Gesichtspunkten als lymphoid eingestuften Blasten das "common-ALL-Antigen" (cALLA). Der immunologische Nachweis dieses Oberflächenmarkers hat klinische Bedeutung erlangt, da ein Großteil der Kranken mit einer lymphoiden Blastenkrise auf ein Therapieschema wie bei der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) - mit Vincristin und Prednison - anspricht (Koeffler, 48, 49).
Eine vergleichende Studie (44) ermittelt hierin einen Unterschied zur Myeloblastenkrise.
Nach Ausbruch des Blastenschubes beträgt die mittlere Überlebenszeit 2 Monate; bei Erreichen einer Remission können 8 - 12 Monate möglich sein (10).

Da die Patienten - bei entsprechender Therapie - bis zur akzelerierten Phase relativ symptomfrei bleiben, und keine Behandlungsmaßnahme das Auftreten der blastischen Transformation verhindern kann, besteht das Ziel jeglicher Therapie darin, die Blastenkrise hinauszuschieben.
Diagnosestellung und Therapiebeginn müssen zeitlich aber nicht immer zusammen fallen. Häufig kann gewartet werden, bis Leukozytose ($>$50.000/µl), Milztumor, Anämie oder Thrombozytopenie den Patienten beeinträchtigen.

4. MATERIAL UND METHODEN

4.1 Aufschlüsselung der Patientengruppen

Im Zeitraum Februar 1979 bis Dezember 1981 wurden im Schwabinger Krankenhaus bei 23 Patienten 111 Leukapheresen - in der Anfangsphase unter der Betreuung von Dr. Dietzfelbinger, Dr. Lipp und Frau Dr. Mayer und ab April 1981 im wesentlichen von mir - durchgeführt.

Als Kriterien für eine Depletion galten folgende Befunde:

-- periphere Leukozytose mit Werten über 150.000/µl und/oder
-- Hb kleiner als 10 g/100ml und/oder
-- Thrombozytenzahl kleiner als 80.000/µl und/oder
-- kein Ansprechen auf vorausgegangene Therapie (Zytostatika oder Bestrahlung).

Bei einigen Patienten wurde die Behandlung mit dem Zellseparator entsprechend dem klinischen Bild innerhalb kurzer Zeitabstände wiederholt.

In den Abb. 4 - 21 (S.72-80) sind zur besseren Veranschaulichung des weiteren Krankheitsverlaufes auch Leukozytenwerte und Leukapheresebehandlungen - soweit vorhanden - aufgeführt, die jenseits dieses Zeitraumes erhoben wurden. Diese Werte blieben bei den Berechnungen unberücksichtigt.

Unter den 18 Patienten mit B- und T-Zell-Lymphomen - chronischer lymphatischer Leukämie, Prolymphozytenleukämie vom T-Zelltyp bzw. Immunozytom - die sich insgesamt 94 mal einer Zellseparation unterzogen, befanden sich 12 Männer und 6 Frauen. Das Durchschnittsalter berechnet sich auf 64,8 Jahre.

Das Vorfinden von verschiedenen Entwicklungsstufen der Lymphozytendifferentiation läßt die Erkrankungen dieser Patienten als nahe verwandt mit der chronischen lymphatischen Leukämie erscheinen, so daß zur Vereinfachung im nachfolgenden Text diese Patientengruppe als CLL-Patienten (oder CLL-Gruppe) geführt wird.

Bei 5 Patienten wurde die Diagnose einer chronischen myeloischen Leukämie gestellt und zur Granulozytendepletion insgesamt 17 Separationen durchgeführt. Diese Gruppe setzt sich zusammen aus 2 Frauen und 3 Männern mit einem gemittelten Alter von 43,8 Jahren.
Die Tab. 2 - 4 bringen die wichtigsten anamnestischen Daten der zwei Patientengruppen vor der ersten Leukapherese.

Gemäß Tab. 1 (S. 10) erfolgte die Zuordnung der Patienten zum Rai-Stadium entsprechend dem Ausmaß von Leukozytose, Organinfiltration, Anämie und Thrombozytopenie.
Gegenübergestellt haben wir diesem "Staging" in Tab. 2 die nach Symptomen orientierte Karnofsky-Skala, mit der bei Fortschreiten der Erkrankung eine Einschätzung der physischen Leistungsfähigkeit möglich ist. Sie bietet eine "objektive" graduelle Abstufung der Selbstversorgungsfähigkeit von A/100 (normale Aktivität, keine Krankheitszeichen) bis zu C/10 (pflegebedürftig bei progressivem Verlauf der Krankheit).
Wie die Tabelle zeigt, besteht bei unseren Patienten keine eindeutige Zuordnung zwischen Rai-Stadium und Skalenwert nach Karnofsky, da einerseits die Symptome objektiv schwer beurteilbar sind, und andererseits die individuelle Schwankungsbreite größer ist als die Schwankungsbreite zwischen den objektiv bestimmbaren Krankheitszeichen.

Tabelle 2: Klinische Daten von 18 Patienten mit B- bzw. T-Zellymphomen[1] vor der 1.Leukapherese

Pat.	Alter (J)/ Geschlecht	Diagnose	Rai-Stadium	Karnofsky Skala (%)
A.S.	71 / m	CLL	2	A / 80
B.F.	66 / w	PLL[2]	4	C / 10
F.L.	68 / m	CLL	3	B / 60
E.G.	70 / w	CLL	4	C / 30
H.U.	64 / m	CLL	2	C / 40
E.D.	59 / w	Immunoz.[3]	4	C / 20
E.K.	55 / w	CLL	3	A / 80
K.B.	53 / m	CLL	2	A / 80
L.H.	70 / m	CLL	2	B / 60
M.S.	75 / m	CLL	2	B / 60
O.P.	76 / m	CLL	2	B / 70
R.H.	50 / m	CLL	0	A / 80
P.U.	78 / w	Immunoz.	4	C / 20
R.P.	74 / m	Immunoz.?[4]	4	C / 20
W.P.	58 / m	CLL	3	B / 50
V.H.	70 / w	CLL	3	B / 50
H.M.	60 / m	CLL	3	B / 70
K.E.	71 / m	CLL	0	A / 90

1: CLL bzw. Immunozytom bzw. T-PLL

2: Prolymphozytenleukämie vom T-Zelltyp

3: Immunozytom

4: oder Keimzentrumstumor

Tabelle 3: Klinische Daten von 5 CML-Patienten vor der 1.Leukapherese

Pat.	Alter (J)/ Geschlecht	Zeit s.D.[1] (J)	Symptome	Vor- und Begleiterkrankungen	Hb (g%)	Leukozyten (x 10^3/µl)	Thrombozyten (x 10^3/µl)	ALP[2] Index	Milztumor u.RB[3] (cm)	vorherige Therapie
E.H.	36 / m	0	red. AZ[4]	Thymom	9,4	113	202	2	12	Busulfan, Prednison
G.O.	31 / w	4	red. AZ	gehäufte Anginen	9,2	326	92	5	16	Busulfan
J.M.	53 / m	1	infekt-anfällig	Ph[1]* pos. Brucellose	12,5	283	94	0	6	Mistel- u. Thymuspräparate
M.O.	67 / w	0	n.b.[5]	Netzhautblutung	8,0	368	226	0	--	--
P.K.	28 / m	0	Dyspnoe Hörsturz US-Ödeme[6]	n.b.	6,8	389	n.b.	0	16	--

Legende zu den Tabellen 3 und 4:

1: seit Diagnosezeitpunkt in Jahren
2: alkalische Leukozytenphosphatase
3: unter Rippenbogen
4: reduzierter Allgemeinzustand
5: nicht bekannt
6: Unterschenkelödeme

*: Philadelphia-Chromosom (Ph[1])

7: Antikörpermangel
8: Knochenmarkinfiltration
9: Schleimhautblutung
10: rezidivierend
11: Zytostatikakombination: Cytosinarabinosid, Oncovin (Vincristin), Prednison
12: extrakorporale Blutbestrahlung

Tabelle 4: Klinische Daten von 18 CLL-Patienten vor der ersten Leukapherese

Pat.	Alter (J)/ Geschlecht	Zeit s.D.[1] (J)	Symptome	Vor- und Begleiterkrankungen	Hb (g/100ml)	Leukozyten (x 10^3/µl)	Thrombozyten (x 10^3/µl)	AK-Mangel[7]	KM-I[8] (%)	vorherige Therapie
A.S.	71 / m	2	n.b.[5]	Aplasie d. Erythropoese V. a. Hepatitis	12,6	174	128	IgA,G,M	70	Knospe
B.F.	66 / w	0	red. AZ[4]	Niereninsuffizienz	9,8	1276	130	n.b.	n.b.	Milzbestrahlung
F.L.	68 / m	9	red. AZ Dyspnoe	Poliomyelitis Hepatopathie Nephrolithiasis	9,0	130	295	n.b.	71	Leukeran Prednison Plenastril
E.G.	70 / w	2	red. AZ Hautinfiltrate	hämolytische Anämie	7,0	100	28	IgG	97	Knospe Prednison Bestrahlung
H.U.	64 / m	4	red. AZ Kachexie	Apoplex	10,5	71	47	IgA,G,M	94	Bestrahlung
E.D.	59 / w	0	Ruhedyspnoe SH-Blutung[9]	Pankreatitis Thrombophlebitis	10,2	690	24	IgA	85	Prednison
E.K.	55 / w	7	Blutungsneigung	Strumektomie Cholecystektomie Hepatitis rez.[10] Condylomata	10,6	289	148	IgA,M	85	Knospe Bestrahlung
K.B.	53 / m	11	red. AZ	Myokarditis rez. Erythema exsudativa m. Herzinfarkt	16,0	141	128	IgA,G,M	n.b.	Bestrahlung

Tabelle 4: Klinische Daten von 18 CLL-Patienten vor der ersten Leukapherese (Fortsetzung)

Pat.	Alter (J)/ Geschlecht	Zeit s.D.[1] (J)	Symptome	Vor- und Begleiterkrankungen	Hb (g/100ml)	Leukozyten (x 10^3/µl)	Thrombozyten (x 10^3/µl)	AK-Mangel[7]	KM-I[8] (%)	vorherige Therapie
L.H.	70 / m	3	Leistungsabfall	Magenresektion Nachresektion	13,7	333	107	IgA,M	n.b.	---
M.S.	75 / m	1	red. AZ	Osteomyelitis	9,9	217	154	n.b.	90	gleichzeitig Knospe
O.P.	76 / m	0	red. AZ Kachexie	Hepatopathie HBs Ag pos.	10,8	326	87	n.b.	—	Iscador^R
R.H.	50 / m	0	red. AZ	---	11,6	348	94	IgA,G,M	72	---
P.U.	78 / w	8	Ruhedyspnoe Kachexie	Uterusexstirp. Strumektomie rez.hämorrharg. Pleuraergüsse	12,0	117	76	IgA,G,M	62	Endoxan^R Velbe^R, COP[11] Knospe Bestrahlung
R.P.	74 / m	2	rez. Infektionen	Magenresektion Nephrolithiasis	9,3	69	82	IgA,G,M	75	Knospe
W.P.	58 / m	5	red. AZ	Nephrolithiasis	9,3	508	120	IgA,G,M	—	Iscador^R
V.H.	70 / w	5	n.b.	Herpes Zoster Diab. mellitus	12,2	448	60	IgA,G,M	85	Knospe, ECIB[12] Corticotropin Bestrahlung
H.M.	60 / m	6	Blutungsneigung	Diverticulosis coli Diphterie mit Myokarditis	10,2	111	340	IgA,G,M	75	---
K.E.	71 / m	17	n.b.	Hepatitis	15,0	96	116	IgA,G,M	70	---

4.2 Depletion zellulärer Bestandteile mit Zellseparatoren

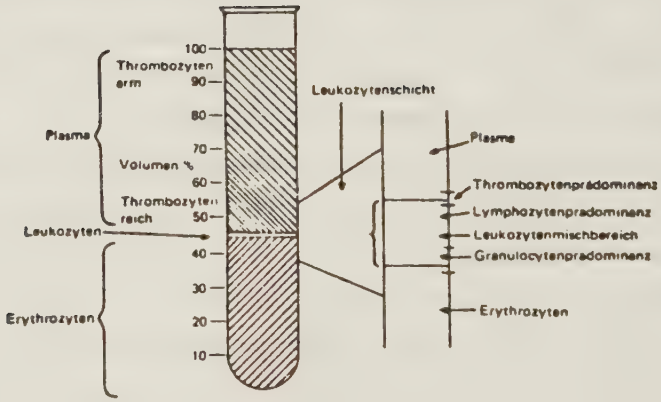
Für die Depletion zellulärer Bestandteile aus dem Blut sind Zellseparatoren mit kontinuierlichem und diskontinuierlichem Blutdurchfluß entwickelt worden.

Von diesen Geräten werden die kontinuierlich arbeitenden Zentrifugen, wie der "Aminco Cell Separator" (Celltrifuge^{R}, American Instrument Company, Division of Travenol Laboratories, Inc., Silver Springs, Maryland) und die IBM-Modelle (2990-6, 2997) in der Klinik bevorzugt eingesetzt.

Funktionsablauf von Aminco- und IBM-Separatoren sind nahezu identisch, so daß die weiter unten angeführte Beschreibung der Arbeitweise des IBM-2997 Modelles auf das Amincogerät übertragbar ist.

Bei der einzigen intermittierend durchströmten Maschine, dem Haemonetics "Bloodprocessor Model 30", wird das Blut in einem Zentrifugentopf durch Zentrifugation in seine Komponenten (das heißt entsprechend den spezifischen Gewichten in Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten und Plasma) aufgeschlossen. Es ergibt sich hierbei die gleiche Schichtung der Komponenten, wie nach Zentrifugation oder Sedimentation von antikoaguliertem Blut in einem Reagenzglas (Abb. 1). Anschließend werden die einzelnen Fraktionen nacheinander entnommen, wobei der Blutfluß vom Patienten zur Maschine unterbrochen ist. Die gewünschte Komponente wird in einem Sammelbeutel aufgefangen, während die übrigen Blutbestandteile dem Patienten retransfundiert werden. Da zwischen den einzelnen Fraktionen im Zentrifugentopf fließende Übergänge bestehen, hängen Reinheit und Ausbeute einer Separation sehr von der exakten Arbeitsweise ab (16, 62). In der Regel führt man 5 - 6 Zentrifugationsläufe in 2 - 3 Stunden durch, um eine bestimmte Zellausbeute zu erzielen.

Abb. 1: Trennung des Blutes in seine Bestandteile nach Sedimentation oder Zentrifugation in einem Reagenzglas.



4.2.1 Arbeitsweise des IBM-Zellseparators 2997

Das aus einer Kubitalvene entnommene antikoagulierte Patientenblut passiert über ein Einmalschlauchsystem das Herzstück des IBM-Zellseparators - die Zentrifuge. Das einströmende Blut wird innerhalb eines Plastikringes, der sich mit einer Geschwindigkeit von 1.100 - 1.400 Umdrehungen pro Minute (UPM) dreht, bei kontinuierlichem Zu- und Abfluß aufgrund der Zentrifugalkraft in seine Bestandteile aufgetrennt (Abb. 2).
Die Erythrozyten werden gemäß ihres hohen spezifischen Gewichtes (spez. Gew.) von 1.092 - 1.096 g/l am weitesten nach außen gedrängt, von außen nach innen folgen die Leukozyten- und Thrombozytenschicht (spez. Gew. ca. 1.058 g/l), der sogenannte "Buffycoat", und das Plasma (spez. Gew. 1.026 - 1.031 g/l) (Dietzfelbinger, 21).

Der Blutfluß im Schlauch-Ring-System wird im wesentlichen durch zwei peristaltisch arbeitende Pumpen (Erythrozyten- und Plasmapumpe) aufrechterhalten, die bei Koppelung gegensinnige Bewegungen ausführen und damit eine konstante Saugleistung von 50 - 60 ml/min gewährleisten. Änderungen in der Fließrate des Blutes führen zu einer Verschiebung der Erythrozyten- und Plasmazone und bestimmen damit die Breite des Buffycoat. Dieser Vorgang kann mit Hilfe eines Stroboskops, das für den Beobachter ein beinahe ruhendes Bild erzeugt, in einer Kammer des Ringes beobachtet werden (Abb. 3). Durch drei Absaugschläuche werden die gebildeten Fraktionen getrennt nach außen geführt. Die Fließrate durch den Leukozytenschlauch (WBZ-Fl.R.) wird entsprechend der Breite des Buffycoat individuell festgelegt; sie liegt meist unter 7 ml/min.

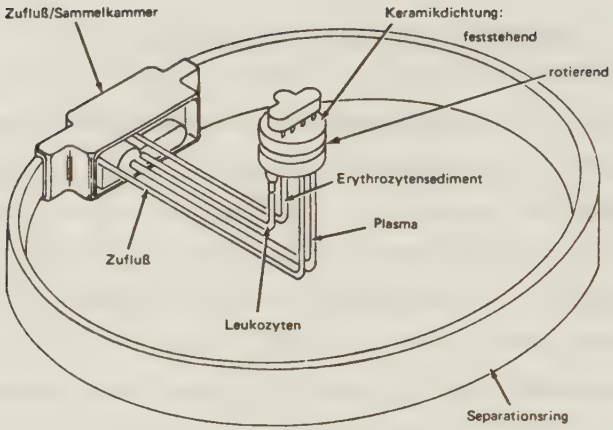


Abb. 2: Standard Separationsring (nach einer Vorlage von IBM)

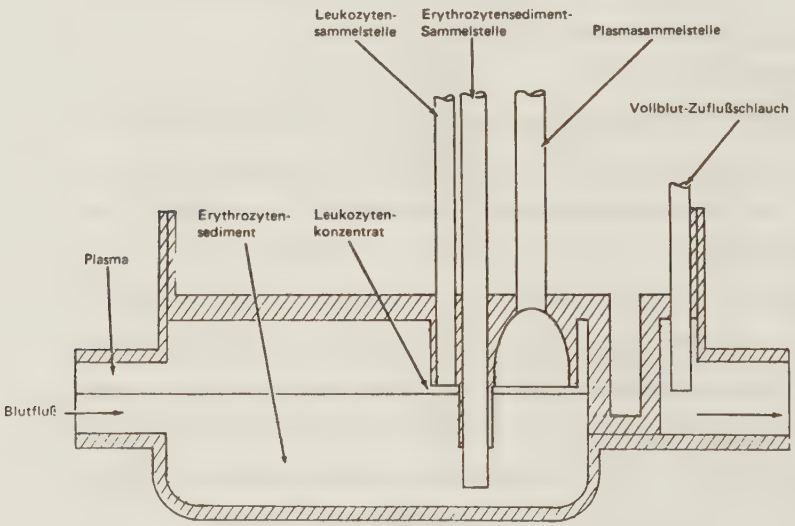


Abb. 3: Zufluß / Sammelkammer des Standard Separationsringes

(nach einer Vorlage von IBM)

Außerhalb der Apparatur wird die gewünschte Fraktion (in diesem Fall Leukozyten) in einem Sammelbeutel aufgefangen, während das buffycoatarme Blut über eine Vene des kontralateralen Armes dem Patienten zurückgeführt wird.

Der Zellseparator ist mit einem elektronischen Monitorsystem ausgestattet, das eine Überwachung der Regulationsgrößen (Durchlaufgeschwindigkeiten, -mengen) ermöglicht. Wahlweise kann automatische oder handgesteuerte Bedienung eingeschaltet werden. Alarmsysteme zeigen akustisch und optisch Abweichungen - wie falsches Blut/Antikoagulansverhältnis oder Luft im System - an; bei Fehlfunktion schaltet sich die Maschine selbständig aus, bis die Ursache beseitigt ist.
Da für jeden Separationsvorgang ein neues Einmalschlauchsystem, einschließlich Separationsring, verwendet wird, besteht für den Patienten kein Hepatitisrisiko.
Das extrakorporale Volumen von ca. 280 ml im gesamten System bedeutet nur eine geringe Belastung für das Herz-Kreislaufsystem, was sich besonders bei Patienten mit Anämie günstig auswirkt; andererseits ist bei Hyperviskositätssymptomen eine Volumenminderung meist sogar erwünscht.

4.3 Venenpunktion und Blutabnahme

Die Leukapherese erfolgte am liegenden Patienten veno-venös. Um einen konstanten Blutfluß zu erhalten, verwendeten wir zur Venenpunktion an einem Arm eine Dialysekanüle venös (D 18 mm/15 G, der Firma Bionic) und am anderen Arm eine Braunüle^{R} V (140 mm/17 G, Braun Melsungen AG).

Zur Erfassung der aktuellen Blutwerte wurden von jedem Patienten drei kleine Blutbilder (BB) angefertigt. Dazu wurde eine Bestimmung vor und nach der Leukapherese, sowie eine aus dem Konzentratbeutel durchgeführt. Da nicht bei jeder Separation die absoluten Lymphozyten- bzw. Granulozytenzahlen ermittelt wurden, wird im Folgenden nur von Leukozyten gesprochen.
In der Zeit von Februar 1979 bis Juli 1981 erfolgte die Zählung - nach Verdünnung auf 1 : 100 bei Zellzahlen über 100.000/µl - mit dem Coulter Counter ZF der Firma Coulter Electronics LTD. Ab August 1981 stand uns der Coulter Counter S5 für die Zählung zur Verfügung.

4.4 Antikoagulation des Patientenblutes

4.4.1 Bei der CLL-Gruppe

Zur Antikoagulation des Blutes bei der CLL-Gruppe verwendeten wir eine Kombination von 2.000 IE Heparin (Thrombophob ad injectionem der Nordmark-Werke GmbH, Hamburg), vor dem Zentrifugenlauf intravenös (i.v.) appliziert, verbunden mit kontinuierlichem Zusatz einer Acid-Citrat-Dextrose (ACD)- A Lösung, die sich im Zulaufsystem patientenah mit dem Blut mischte.
Weitere 1.000 IE Heparin wurden den 1.000 ml 0,9% NaCl-Lösung (B.Braun, Melsungen AG) zugesetzt, mit der wir das Schlauch-Ring-System des Leukapheresegerätes zum Entlüften durchspülten.

Vorgegeben wurde ein Verhältnis von Blut : Antikoagulans von 8 : 1, das während der Separation manuell auf 12 : 1 gesteigert wurde, um die Citrateffekte im Körper des Patienten allmählich zu reduzieren.

ACD-A Lösung steril:

hergestellt in der Apotheke des Städt. Krankenhauses München-Schwabing, mit folgender Zusammensetzung:

Citronensäure x 1 H_2O	4,7 g
Na-Citrat x 2 H_2O	16,0 g
Dextrose x 1 H_2O	27,5 g
destilliertes Wasser ad	1.000,0 ml

4.4.2 Bei der CML-Gruppe

Die Antikoagulation erfolgte initial wie oben beschrieben mit 2.000 IE Heparin i.v. und 1.000 IE Heparin in der 1.000 ml 0,9% NaCl-Lösung. Bei vier der fünf Patienten wurde dem Blut patientennah ein Sedimentationsbeschleuniger (Plasmasteril^R, s.u.) mit Citrat zugesetzt, um die Rollenformation der roten Blutkörperchen zu fördern und damit die Überlappungszone zwischen Buffycoat und innerer, retikulozytenreicher Erythrozytenschicht zu reduzieren. Eine scharfe Trennungslinie zwischen weißen und roten Blutzellen war erwünscht, da sich die Granulozyten, als schwerste Fraktion des Buffycoat, in der Grenzzone wiederfinden.

Ein Patient (J.M.) erhielt auf eigenen Wunsch anstatt des Plasmaexpanders zur Verdünnung und Volumensubstitution die hauseigene ACD-A Lösung (s.o.).

Sedimentationsbeschleuniger:

500 ml Plasmasteril^{R} (pyrogenfrei; Fresenius, Bad Homburg), ein Plasmaexpander mit 6%-iger Hydroxyäthylstärke (= 6% HÄS in 0,9% NaCl-Lösung), wurde kombiniert mit 40 ml Citrat 33,3% (als Antikoagulans).

4.5 Diagnosestellung bei CLL- und CML-Patienten

4.5.1 Diagnosestellung bei CLL

Da alle NHL primär leukämisch verlaufen, das heißt mit einer Zellausschwemmung ins periphere Blut auftreten können, kommt der Histologie eines LK--Präparates neben dem Differentialblutbild zur Abgrenzung der verschiedenen Formen die größte Bedeutung zu. Das Bild wird beherrscht von kleinzelligen, reifen Lymphozyten neben wenigen atypischen großen Zellen. In den LK fällt eine Reduktion der Keimzentren und Keimzentrumszellen auf (3).
Als typisch sind im Blutausstrich die Gumprecht'schen Kernschatten anzusehen, die auf eine leicht zerstörbare Zellmembran der Leukämiezellen hinweisen.
Klinisch abgerundet wurde die Diagnose durch eine sonographisch nachgewiesene Leber- und/oder Milzvergrößerung, die Ausdruck gesteigerter Infiltration sind.

4.5.2 Diagnosestellung bei CML

Die Diagnose einer chronischen myeloischen Leukämie wurde bei unseren fünf Patienten gestellt, wenn Diff.BB, KM-Zytologie und -Histologie, sowie der Index der alkalischen Leukozytenphosphatase (ALP) pathologische Veränderungen zeigten.
Charakteristisch ist im Diff.BB ein Nebeneinander von reifen und unreifen Zellformen, und eine absolute Erhöhung der Leukozyten. Im KM sieht man eine Hyperplasie der Granulopoese mit Linksverschiebung, Minderung der Erythropoese, Vermehrung der Megakaryozyten, sowie der eosinophilen und basophilen Frühformen. Die Aktivität der ALP hat differentialdiagnostische Relevanz - Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen - und kann auch als Verlaufsparameter bei der CML herangezogen werden.

4.5.3 Immundiagnose von B- und T-Zell-Leukose

Eine Charakterisierung der Leukämiezellen ist heute nicht nur nach morphologischen und zytologischen Gesichtspunkten möglich, sondern auch mit Hilfe von Zellmembranmarkern.
Die recht aufwendigen Tests wurden freundlicherweise im Institut für Hämatologie der Gesellschaft für Strahlenforschung (GSF) für 12 Patienten durchgeführt.

Basierend auf unterschiedlichen Methoden lassen sich auf der Zellmembran sogenannte Membranmarker - Oberflächenantigene und Rezeptoren - nachweisen.

Über letztere erfolgt die Bindung eines bestimmten Partikels (C3b, C3d über C-R; exogenes IgG, IgM über Fc-R, s.u.), erstere sind als Differenzierungsmerkmale der Zelle aufzufassen (Thiel, 77; Ross, 67).
Eine zusätzliche Differenzierungsmöglichkeit ergibt sich aus der Fähigkeit der Lymphozyten mit Erythrozyten (E) verschiedener Spezies Rosetten (R) zu bilden. B-Lymphozyten reagieren ausschließlich mit Mäuseerythrozyten (E_M-R), während T-Lymphozyten spontane Rosetten mit Schaferythrozyten bilden (E-R) (27, 50).
Eine Zusammenstellung einiger zur Unterscheidung von B- und T-Lymphozyten (sowie Myelozyten) wichtiger Oberflächenmarker gibt folgende Übersicht:

Rezeptoren (Nachweis durch Rosettenbildung):

— Schaferythrozytenrezeptor (E-R):
Membranmarker reifer menschlicher T-Lymphozyten

— modifizierter Schaferythrozytenrezeptor (E_{AET}-R):
spezifisch für T-Lymphozyten; empfindlicher im Nachweis als (E-R)

— Mäuseerythrozytenrezeptor (E_M-R):
spezifisch für eine Subpopulation der B-Lymphozyten, die bei CLL-Patienten extrem expandiert ist

— Erythrozyten-AK-Complement-Rezeptor (EAC-R):
spezifisch für das B-System

— Immunglobulin-Fc-Rezeptor (Fc-R):
auf Makrophagen, myeloischen Zellen, aktivierten T-Zellen, zum Teil auf B-Zellen

— Complement-Rezeptor (C-R):
Differenzierungsmarker des B-Systems, auf Monozyten, Makrophagen und myeloischen Zellen, nicht auf T-Lymphozyten.

Oberflächenantigene (Nachweis durch spezifische Antiseren):

— membrangebundenes Immunglobulin (SmIg):
spezifisch für B-Zellen

— cytoplasmatisches Immunglobulin (cIg):
für Prä-B-Zellen charakteristisch und in Plasmazellen vorhanden

— Ia-Antigen (Ia) und B-Zell-Antigen:
auf B-Zellen, Monozyten und myeloischen Zellen

— Humanes T-Lymphozyten-Antigen (HuTLA):
Differenzierungsmarker von T-Zellen

— common-ALL-Ag (cALLA):
Differenzierungsantigen von non-B,non-T-Zellen, Nachweis u.a. bei einem Teil der Ph^1-positiven CML-Blasten

— Myeloisches Antigen (MA):
nachweisbar auf myeloischen, nicht auf lymphatischen und erythropoetischen Zellen.

T- zusammen mit B-Zellmarkern findet man auf 2 - 4% der peripheren Lymphozyten gesunder Personen. Bei Patienten mit B-Zell-Leukose sind Marker beider Systeme manchmal nachweisbar, obwohl bei der typischen CLL nur B-Lymphozytenmarker zu identifizieren sind (27): $SmIg^+$, $E_M\text{-}R^+$, $E\text{-}R^-$, $HuTLA^-$.
Für T-Zell-Leukosen läßt sich der immunologische Phänotyp folgendermaßen formulieren: $E\text{-}R^+$, $HuTLA^+$, $SmIg^-$, $E_M\text{-}R^-$ (79).
Mit einer Ausprägung des HuTLA auf 40 - 50% der Zellen und von 24,5% beim E-R ließ sich diese Konstellation bei einer unserer Patientinnen (B.F.) in der 2. Zellmarkeranalyse nachweisen. Typische Marker des B-Systems (E_M-R, SmIg) wurden zu diesem Zeitpunkt nicht mehr gefunden (Tab. 5).

Tabelle 5: Immunologische Zellmarker von 12 CLL-Patienten

Pat.	Diagnose	B-Zell-Marker: Membranantigene Nachweis: Immunfluoreszens SmIg (%)	cIg (%)	sonstige (%)	Rezeptoren E_M-R (%)	Fc-R (%)	E_{AET}-R (%)	E-R (%)	T-Zell-Marker: Membranantigen: Immunfluoreszens (%)	KBR Titer	HuTLA Zytotox.-Test Titer/(%)
B.F.	T-PLL	polyspez:5			2	0	27	18,0	Leu1:90 Lyt2:42	1:16	
B.F.	T-PLL[1]	neg.			0	0	59	24,5	40-50	1:64	1: 256/95
F.L.	B-CLL	14			33	31	7	3,5	Lyt2:80 Lyt3: 4		neg.
E.G.	B-CLL			MA:6	27	0	0	0	Lyt2:65		neg.
E.D.	atyp.B-CLL				7	3	1	1,0	neg.		
E.K.	B-CLL	75			18	12	1	2,0	Lyt2:14	neg.	neg.
K.B.	B-CLL	6			82	43	3	4,0	neg.	neg.	
L.H.	B-CLL	47			12		0	0	neg.	neg.	1: 32/70
M.S.	B-CLL	polyspez:14,5 IgM:18			32	14	1	2,5			neg.
P.U.	B-CLL	polyspez:68 K:58			10	53[2]	1	0	8		neg.
V.H.	atyp.B-CLL	polyspez:96 IgM:93;K:87		Ia:79	0	8	2	0			1:1024/40
H.M.	atyp.B-CLL Übergang Immunozytom	polyspez:17 IgD:11 IgG:10;K:pos.	z.T. pos.		5	4	6	6,0			neg.
K.E.	B-CLL	45			17		5	5,0	Lyt2:78	neg.	1: 64/50

Liste der Abkürzungen:

SmIg:	Oberflächenimmunglobulin
cIg:	zytoplasmatisches Immunglobulin
E_M-R:	Mäuseerythrozytenrezeptor
Fc-R:	Immunglobulinrezeptor
E_{AET}-R:	modifizierter Schaferythrozytenrezeptor
E-R:	Schaferythrozytenrezeptor
HuTLA:	T-Zellantigen
KBR:	Komplementbindungsreaktion
Zytotox.-Test:	Zytotoxizitätstest
Leu1, Lyt2:	monoklonale Antikörper gegen T-Zellen, die auch mit B-CLL-Zellen reagieren
Lyt3:	reifes T-Antigen
MA:	myeloisches Antigen
Ia:	Ia-Antigen
K:	Klasse der leichten Ketten (L-Ketten)

[1]: 9 Monate später

[2]: C3b-Rezeptor

Die Diagnose Prolymphozytenleukämie (PLL) erfolgte nach rein morphologischen Gesichtspunkten, da sich immunologisch T-CLL und Prolymphozytenleukämie vom T-Zell-Typ (T-PLL) nur quantitativ in der T-Antigenexpression unterscheiden. Da die T-Zelldifferenzierung mit einem Rückgang des T-Zellmarkers verbunden ist, sieht man in T-CLL und T-PLL nur unterschiedliche Differentiationsgrade eines neoplastischen Klons (77, 78).

Für eine "normale" B-CLL sprechen hohe E_{Maus}-Werte und membrangebundenes Immunglobulin nur einer Klasse der leichten Ketten (L-Kette, λ oder κ) - meist SmIgM, seltener SmIgD oder SmIgG. Das Vorfinden nur einer L-Kette bei einem Patienten bedeutet, daß die Leukämiezellen in einem bestimmten Reifungszustand arretiert und damit monoklonalen Ursprungs sind (siehe auch S. 6 und 7).

Ebenfalls reduziert ist der relative Anteil funktionstüchtiger T-Lymphozyten im Rosetten-Test mit Schaferythrozyten. Die Abnahme der Rosetten bildenden Zellen steht dabei in einem fast linear umgekehrten Verhältnis zum Ausmaß der Lymphozytose. Gut demonstrieren läßt sich diese Beziehung bei der Patientin E.D. (Tab. 3 und 5): Nur 1% von ca. 690.000 Leukozyten/µl hatten den Schaferythrozytenrezeptor ausgebildet.

Eine gleichzeitige Ausprägung zweier Immunglobuline auf einer Zelle, wie z.B. bei dem Patienten H.M. (Tab. 5), spricht nicht gegen den klonalen Charakter, da die Antigenenbindungsstellen gleichen strukturellen Aufbau zeigen (entspricht Übereinstimmung in variablen Regionen), die Antikörper bezüglich der leichten Ketten identisch sind und sich nur im konstanten Teil der schweren Ketten unterscheiden (77). Niedrige E_M-R-Werte bei Nachweis von SmIg und teilweise positivem cIg entsprechen jedoch einer CLL mit Übergang zum Immunozytom.

4.6 Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen erfolgten im Rechenzentrum Garching bei München auf einer Andahl-470 Anlage unter Verwendung des Statistik-Programm-Systems für die Sozialwissenschaften (SPSS).

Das in den Berechnungen aufgeführte Durchfluß-Volumen (D.V.) - ein Blut/Antikoagulansgemisch - ist entsprechend des jeweiligen Verhältnisses bezüglich des Antikoagulansmittels korrigiert worden.

5. ERGEBNISSE

5.1 Mittelwerte von Prozedurvariablen und Kenngrößen

Sämtliche meßtechnische Größen, die während der Separationen erhoben wurden, sind als Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren Standardabweichungen (s) in den Tab. 6 und 7 wiedergegeben. Die Werte streuen erheblich und zwar in der CLL-Gruppe stärker als in der CML-Gruppe, was zum Teil technische Ursachen hat (gleichmäßiger, ruhiger Zentrifugenlauf abhängig von Rotationsgeschwindigkeit (UPM); Blut-Antikoagulansverhältnis) und zum Teil auf individuelle Faktoren der Patienten (hohe periphere Zellzahlen, langsamer Blutfluß usw.) zurückzuführen ist.

Weiterhin fällt auf, daß in der CML-Gruppe gegenüber CLL-Patienten, trotz höherer Leukozytenzahlen vor der Depletion ($Leuko_V$) und Verwendung eines Sedimentationsbeschleunigers (6%-ige HÄS), geringere Leukozytenwerte im Konzentratbeutel ermittelt wurden. Diese Aussage schlägt sich auch in der Ausbeute (A)- und Effizienz (Eff)-berechnung nieder, die nach Formel (1) bzw. (2) erfolgten und den Tab. 6 und 7 hinzugefügt wurden.

Definitionsgemäß ist die Effizienz der Anteil der entfernten Leukozytenmenge (Ausbeute) bezogen auf die Gesamtzahl der Leukozyten, die das Gerät passierten. Die Gesamtzahl an Leukozyten wird dabei als Funktion von Laufzeit, Gesamtfließrate (G.Fl.R.) - bzw. das durch die Maschine geflossene Blutvolumen (B.V.) - und Mittelwert der Leukozyten ($1/2\ (Leuko_V + Leuko_N)$) betrachtet.

(1) A = Leukozyten im Konzentrat x Konzentratvolumen ($\times 10^9$)

(2) $$Eff = \frac{\text{Ausbeute}}{1/2\ (\ Leuko_V + Leuko_N\ ) \times G.Fl.R \times Zeit} \quad (\ \%\ )$$

Für die CLL-Gruppe ergibt sich bei n = 91 Durchläufen eine Ausbeute von $A_{CLL} = 388{,}2 \pm 272{,}8$ ($\bar{x} \pm s$) $\times 10^9$ Zellen und eine Effizienz von $Eff_{CLL} = 43{,}6 \pm 23{,}0$ %.

In der 2. Gruppe (CML) errechnen sich diese Werte mit $A_{CML} = 315{,}1 \pm 278{,}6$ $\times 10^9$ Zellen und $Eff_{CML} = 21{,}4 \pm 11{,}5$ % (bei n = 17 Durchläufen). 10 Separationen der CML-Patienten erfolgten dabei mit HÄS, womit sich eine Ausbeute von $A_{CML_1} = 357{,}7 \times 10^9$ Zellen und Effizienz von $Eff_{CML_1} = 24{,}2\%$ ergibt. Die Substitution von ACD-A ließ bei den restlichen 7 Depletionen (Patient J.M.) Ausbeute ($A_{CML_2} = 254{,}3 \times 10^9$ Leukozyten) und Effizienz ($Eff_{CML_2} = 17{,}3\%$) niedriger ausfallen.

Über die Blutbilduntersuchungen der Patienten informieren die Tab. 8 und 9, die Tab. 10 und 11 fassen für eine Einzelfallbetrachtung die in die Berechnungen von Ausbeute und Effizienz eingegangenen Werte zusammen.

Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichungen von Kenngrößen der Zellseparation bei CLL-Patienten

Variable		x ± s	n
CLL			
$Leukozyten_V$	(x $10^3/\mu l$)	192,2 ± 170,8	94
$Leukozyten_N$	(x $10^3/\mu l$)	129,0 ± 128,7	90
Leukozyten im Konzentrat	(x $10^9/l$)	902,2 ± 582,5	91
Zeit	(min)	115,7 ± 31,7	94
Umdrehungen	($Minute^{-1}$)	987,0 ± 301,0	94
Konzentratvolumen	(ml)	427,7 ± 123,9	94
Durchflußvolumen	(l)	5,8 ± 2,1	94
Gesamtfließrate	(ml/min)	62,0 ± 11,5	94
WBZ-Fließrate	(ml/min)	5,9 ± 1,9	94
Ausbeute	(x 10^9)	388,2 ± 272,8	91
Effizienz	(%)	43,6 ± 23,0	87
Änderung	(%)	34,0 ± 14,3	90

Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen von Kenngrößen der Zellseparation bei CML-Patienten

Variable		x ± s	n
CML			
$Leukozyten_V$	(x $10^3/\mu l$)	202,8 ± 101,2	17
$Leukozyten_N$	(x $10^3/\mu l$)	138,4 ± 62,4	17
Leukozyten im Konzentrat	(x $10^9/l$)	510,5 ± 232,3	17
Zeit	(min)	125,9 ± 37,6	17
Umdrehungen	($Minute^{-1}$)	635,0 ± 40,0	17
Konzentratvolumen	(ml)	588,8 ± 343,2	17
Durchflußvolumen	(l)	6,8 ± 1,6	17
Gesamtfließrate	(ml/min)	68,5 ± 9,2	17
WBZ-Fließrate	(ml/min)	6,0 ± 2,4	17
Ausbeute (gesamt)	(x 10^9)	315,1 ± 278,6	17
$Ausbeute_1$ (mit HÄS)	(x 10^9)	357,7 ± 357,2	10
$Ausbeute_2$ (mit ACD-A)	(x 10^9)	254,3 ± 90,5	7
Effizienz (gesamt)	(%)	21,4 ± 11,5	17
$Effizienz_1$ (mit HÄS)	(%)	24,2 ± 13,1	10
$Effizienz_2$ (mit ACD-A)	(%)	17,3 ± 8,3	7
Änderung	(%)	28,0 ± 20,5	17

Tabellen 8 + 9: Mittelwerte und Standardabweichungen von Prozedurvariablen der Zellseparationen bei CLL- und CML-Patienten

Variable		x ± s	n
CLL			
$Hämoglobin_V$ (Hb_V)	(g/100 ml)	11,3 ± 2,0	91
$Hämoglobin_N$ (Hb_N)	(g/100 ml)	11,2 ± 2,1	87
$Hämatokrit_V$ (Hkt_V)	(%)	36,8 ± 6,8	88
$Hämatokrit_N$ (Hkt_N)	(%)	37,9 ± 38,9	87
$Thrombozyten_V$ ($Thrombo_V$)	(x $10^3/\mu l$)	110,1 ± 64,9	64
$Thrombozyten_N$ ($Thrombo_N$)	(x $10^3/\mu l$)	105,4 ± 62,0	60
Blutvolumen (B.V.)	(l)	4,6 ± 0,5	94
CML			
$Hämoglobin_V$ (Hb_V)	(g/100 ml)	9,7 ± 1,4	17
$Hämoglobin_N$ (Hb_N)	(g/100 ml)	9,3 ± 1,1	17
$Hämatokrit_V$ (Hkt_V)	(%)	33,1 ± 4,2	17
$Hämatokrit_N$ (Hkt_N)	(%)	31,9 ± 4,2	17
$Thrombozyten_V$ ($Thrombo_V$)	(x $10^3/\mu l$)	147,1 ± 53,1	15
$Thrombozyten_N$ ($Thrombo_N$)	(x $10^3/\mu l$)	168,5 ± 115,9	15
Blutvolumen (B.V.)	(l)	4,5 ± 0,5	17

Tabelle 10: Mittelwerte einiger Kenngrößen der Zellseperationen bei CLL-Patienten

Pat.	Anzahl d. Pheresen	Zeit (min)	G.Fl.R.[1] (ml/min)	K.V.[2] (ml)	D.V.[3] (l)	Leuko-zyten[4] (x 10^9/l)	Leuko./ D.V. (x 10^9)	Ausbeute[5] (x 10^9)	Eff.[6] (%)
A.S.	2	108	68	460	5,6	912,9	179	415,3	45
B.F.	1	151	39	650	4,2	1734,0	410	1127,1	17
F.L	1	120	62	300	6,1	800,0	214	240,0	33
E.G.	1	115	68	460	6,7	572,8	86	263,5	46
H.U.	1	180	63	530	9,2	831,7	180	440,8	68
E.D.	6	152	63	517	7,8	1344,4	262	730,0	22
E.K.	8	108	57	432	4,6	1106,0	270	450,8	43
K.B.	13	110	71	464	6,7	1004,1	184	452,2	55
L.H.	10	102	55	448	4,4	866,2	213	386,3	51
M.S.	10	106	49	508	3,6	544,7	295	262,4	49
O.P.	5	92	56	406	4,2	770,9	184	312,2	25
R.H.	4	144	64	610	6,9	1291,8	227	720,2	56
P.U.	2	115	54	460	4,6	651,8	142	299,9	56

Tabelle 10: Mittelwerte einiger Kenngrößen der Zellseperationen bei CLL-Patienten (Fortsetzung)

Pat.	Anzahl d. Pheresen	Zeit (min)	G.Fl.R.[1] (ml/min)	K.V.[2] (ml)	D.V.[3] (l)	Leuko-zyten[4] ($x10^9$/l)	Leuko./ D.V. ($x10^9$)	Ausbeute[5] ($x10^9$)	Eff.[6] (%)
R.P.	2	98	68	290	5,7	348,0	61	99,8	33
W.P.	8	102	68	274	5,9	426,8	72	114,2	7
V.H.	5	150	80	334	9,4	2181,6	253	726,4	21
H.M.	8	119	66	332	6,7	779,8	150	211,1	40
K.E.	7	119	59	387	5,5	431,3	95	176,3	49

1: Gesamtfließrate
2: Konzentratvolumen
3: Durchflußvolumen
4: Leukozyten im Konzentrat
5: Ausbeute (s. Formel 1, S. 43)
6: Effizienz (s. Formel 2, S. 43)

Tabelle 11: Mittelwerte einiger Kenngrößen der Zellseparationen bei CML-Patienten

Pat.	Anzahl d. Pheresen	Sed.Agens[1]	Zeit (min)	G.Fl.R.[2] (ml/min)	K.V.[3] (ml)	D.V.[4] (l)	Leukozyten[5] (x 10^9/l)	Leuko./ D.V. (x 10^9)	Ausbeute[6] (x 10^9)	Eff.[7] (%)
E.H.	5	6 % HÄS[8]	104	75	266	6,5	429,3	98	113,3	17
G.O.	2	6 % HÄS	135	61	535	7,4	902,3	122	479,5	26
J.M.	7	ACD-A[9]	117	70	599	6,2	438,5	104	254,3	16
M.O.	2	6 % HÄS	193	60	1175	8,3	597,5	211	778,4	42
P.K.	1	6 % HÄS	150	60	1070	7,1	462,5	204	494,9	16

1: Sedimentations-Agens
2: Gesamtfließrate
3: Konzentratvolumen
4: Durchflußvolumen
5: Leukozytenkonzentration im Konzentrat
6: Ausbeute (s. Formel 1, S. 43)
7: Effizienz (s. Formel 2, S. 43)
8: Hydroxyäthylstärke
9: Acid-Citrat-Dextrose-A

Interessanterweise fallen für 3 Patientinnen (B.F., E.D., V.H.) aus Tab. 10 die Effizienzen trotz relativ hohen Ausbeutewerten (hohe Ausgangswerte!) niedrig aus. Vergleicht man Ausbeute und Leukozytenmenge im Konzentrat der Patienten E.D. und R.H., ergeben sich beinahe gleiche Werte: $A_{E.D.} = 730,0 \times 10^9$ Zellen bei $1344,4 \times 10^9$ Leukozyten/l Konzentrat bzw. $A_{R.H.} = 720,2 \times 10^9$ Zellen bei $1291,8 \times 10^9$ Leukozyten/l Konzentrat. Ein mehr als doppelt so hoher Effizienzwert für den Patienten R.H. (56 gegenüber 22% bei E.D.) beruht allein auf dem niedrigeren arithmetischen Mittelwert der Leukozyten (vorher + nachher). So führten 6 Leukapheresen bei der Patientin E.D. hintereinander ausgeführt, zu einer Reduktion der weißen Zellen um 88% (von $690,1 \times 10^3/mm^3$ auf $83,6 \times 10^3/\mu l$). Das arithmetische Mittel ($Leuko_V + Leuko_N$) errechnet sich mit $386,9 \times 10^3/\mu l$. Beim Patienten R.H. führten 3 Leukapheresen zu einer Verminderung um 58% (von $348,4 \times 10^3/\mu l$ auf $87,0 \times 10^3/\mu l$). Es ergibt sich ein Mittelwert von $217,7 \times 10^3/\mu l$ Leukozyten. Trotz der höheren Reduktion der Lymphozyten bei E.D. (88%, 6 Leukapheresen) scheint der Erfolg der einzelnen Leukapheresen bei R.H. (58%, 3 Leukapheresen) besser zu sein.

Bei der Patientin B.F. wurde nur eine Depletion durchgeführt. Der Rückgang der Zellzahl war nicht so eindrucksvoll, wie in dem oben angeführten Beispiel. Eine sehr hohe Ausbeute ($1127,1 \times 10^9$ Leukozyten) geht hier mit einer sehr niedrigen (17%) Effizienz einher.

Erwähnenswert ist abschließend noch eine von insgesamt 111 Leukapheresen, bei der die Lymphozytenseparation mit 100%-iger Effizienz erfolgte (2. Zytapherese des Patienten K.B.). Während der Zellrückgang von $110 \times 10^3/\mu l$ auf $73 \times 10^3/\mu l$ (um 34%) noch nicht sehr beeindruckend ist, überrascht doch die dabei gewonnene Leukozytenmenge im Konzentrat (1.400×10^9/Liter) bzw. die Ausbeute ($A_{K.B.} = 700 \times 10^9$ Zellen).

5.2 Berechnung der Korrelationskoeffizienten

Um den Grad des Zusammenhanges zwischen 2 Variablen abzuschätzen, wurde von allen Faktoren aus den Tab. 6 - 9 eine Pearson-Korrelationsmatrix erstellt. Die Koeffizienten werden mit "r" ($-1 \leq r \leq +1$), das Signifikanzniveau mit "p" angegeben ($p \leq 0{,}01$ wird hier als signifikant betrachtet). Bei der Interpretation dieser Koeffizienten liest man die Stärke ihrer Abhängigkeit aus dem Determinationskoeffizienten "r^2" (Tab. 12) ab. Dieser drückt in Prozenten aus, in welchem Ausmaß die Varianz der einen Variablen durch die Varianz der anderen Variablen geprägt wird.
Die Varianz (s^2) wiederum ist ein Maß für die Variabilität der Werte und errechnet sich aus der Summe der Abweichungen vom Mittelwert zum Quadrat dividiert durch die Anzahl der Freiheitsgrade (ist n die Anzahl der Meßwerte, dann beträgt die Anzahl der Freiheitsgrade n-1).

$$s^2 = \frac{\text{Summe der Abweichungsquadrate}}{\text{Anzahl der Freiheitsgrade}}$$

5.2.1 Koeffizienten der CLL-Gruppe

In der Matrix finden sich für die CLL-Patienten keine signifikant hohen Korrelationen, die sich nicht aus dem logischen Zusammenhang der verschiedenen Einflußgrößen während des Separationsvorganges oder aus den Formeln (1) und (2) ableiten lassen. Einige einfache Korrelationen sind in den Tab. 12 und 13 (Seite 55) wiedergegeben.

Eine mäßige Korrelation, d.h. eine Zunahme der einen Größe verbunden mit einer Zunahme der anderen Größe, läßt sich zwischen der Leukozytenzahl vorher und der Ausbeute ablesen ($r = 0,63$; $p = 0,001$, $n = 91$). Wie Tab. 12 zeigt, hängen von dieser Variablen 39% ($r^2 = 0,39$) des Ausbeutebetrages ab, während die restlichen 10 Faktoren den Betrag nur noch um weitere 38% auf insgesamt 77% steigern können.
Wie erwartet, nehmen Ausbeute und durchgeflossenes Volumen (D.V.) mit der Separationsdauer zu. Die dazu gehörenden Korrelationskoeffizienten betragen $r_A = 0,57$ und $r_{D.V.} = 0,72$.

5.2.2 Koeffizienten der CML-Gruppe

Für diese Patientengruppe fallen die Koeffizienten (r) durchwegs höher aus und lassen zunächst einen stärkeren Zusammenhang zwischen den Variablen vermuten.
Den folgenden Betrachtungen muß deshalb vorangestellt werden, daß Signifikanz und Intensität einer Korrelation sehr von der Fallzahl abhängen. Verglichen mit einer Fallzahl n zwischen 54 und 94 bei der CLL-Gruppe erlaubt eine Fallzahl von n = 17 bei den CML-Patienten nur eine zurückhaltende Interpretation der Ergebnisse.

"Hohe Korrelationen" zeichnen sich zwischen Ausbeute und Zeit ($r = 0,82$; $p = 0,001$) sowie zwischen Ausbeute und Leukozytenkonzentration vor dem Zentrifugenlauf ($r = 0,71$; $p = 0,001$) ab. Die Ausbeute wird also um so größer, je höher der Vorherwert ist und je mehr Zeit man für die Durchführung einer Separation aufwendet. Da sich 78% der Ausbeute (siehe Tab. 13) allein durch

diese 2 Variablen bestimmen lassen, kommt der Aussage eine gewisse Bedeutung zu.

Die Leukapherese scheint spezifisch die Granulozyten in der Übergangszone zwischen Buffycoat und Erythrozytenschicht erfaßt zu haben, da die Thrombozytenzahl nachher ($Thrombo_N$) trotz hoher Effizienz hoch geblieben ist ($r = 0,82$; $p = 0,001$). Vermutlich haben wir jedoch nur die reifen, granulopoetischen Formen entfernt, während die unreifen, leichteren Zellen dem Patienten wieder zugeführt wurden. Außerdem blieben dem Patienten zirkulierende Stammzellen, die man nahe der Thrombozytenzone ansiedelt, erhalten.

Negativ ist, wie erwartet, die Korrelation zwischen Blutvolumen (B.V.) und Effizienz ($r = -0,75$; $p = 0,001$); das heißt, daß bei einer Zunahme des Blutvolumens die Konzentration an Leukozyten pro µl Blut abnimmt und folglich auch die Effizienz sinkt.

Die Tatsache, daß in Abhängigkeit von der Rotationsgeschwindigkeit (UPM) eine höhere Fließrate durch den Leukozytenschlauch (WBZ-Fl.R.) gewählt werden kann - der Korrelationskoeffizient dafür beträgt in beiden Matrizen $r = 0,58$; $p = 0,001$ - , kann folgendermaßen erklärt werden:

Wir haben uns bei der Vorwahl der Bereiche für Umdrehungszahl und Gesamtfließrate an den Empfehlungen der Firma IBM orientiert, die sich auf eine Arbeit von Hester und Mitarbeitern (39) stützen. Die UPM wurde innerhalb des angegebenen Bereiches so vorgewählt, daß die Maschine ruhig und gleichmäßig lief. Sekundär erfolgte die Einstellung der anderen Pumpen. Für die Justierung der Leukozytenpumpe war die Breite des Buffycoat ausschlaggebend. Wir beobachteten, daß bei höherer Drehzahl Erythrozyten- und Leukozytenschicht geringfügiger überlappten, und die Grenze im Stroboskop schärfer zu sehen war. Infolgedessen konnte - bei sogar erhöhter Saugleistung der WBZ-Pumpe und damit schnellerem Absaugen des Buffycoat - durch bessere Einstellung des

Absaugbereiches eine nur geringfügig mit roten Blutzellen kontaminierte Fraktion an weißen Zellen gewonnen werden.
Die Erythrozytenkonzentration im Konzentratbeutel belief sich bei der CLL auf 1,27 ± 0,3 (x 10^6/µl) - das entspricht einem Hkt von 10,6% - die Variationsbreite lag bei 0,48 - 3,09 (n = 61).
Der Sedimentationsbeschleuniger HÄS hat bei der CML-Gruppe erwartungsgemäß zu einer besseren Trennung von roten und weißen Blutkörperchen geführt: 0,74 ± 0,09 (x 10^6 Erythrozyten/µl Blut im Konzentratbeutel) - der resultierende Hkt liegt bei 6,2% - Variationsbreite 0,43 - 1,35 (n = 9).
Inwieweit die Abhängigkeit zwischen 2 Variablen noch durch andere Faktoren beeinflußt wird, kann auf dieser Berechnungsebene nicht geklärt werden. Für den Parameter Ausbeute wird dieses Problem mit Hilfe der multiplen Regressionsanalyse angegangen (s.u.).

5.3 Lineare multiple Regressionsanalyse

Um den Einzelbeitrag abzuschätzen, den verschiedene unabhängige Variablen in bezug auf eine abhängige Variable (hier: Ausbeute) leisten, haben wir eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt.
In einem schrittweisen Verfahren wird dabei - nach Abzug des Einflusses der anderen Variablen - die Reihenfolge der Faktoren gemäß ihres Beitrages festgelegt. Der jeweilige Beitrag errechnet sich als Differenzbetrag zwischen den "multiplen r".

Tabellen 12 + 13: Regressionsanalyse bei CLL- und CML-Patienten

abhängige Variable: Ausbeute

Variable	multiples r	r	r^2	ß	sign.
CLL					
$Leukozyten_V$	0,627	0,627	0,393	0,627	< 0,01
Durchflußvolumen	0,758	0,552	0,575	0,437	< 0,01
WBZ-Fließrate	0,816	0,355	0,666	0,306	< 0,01
$Hämoglobin_N$	0,852	0,223	0,726	0,248	< 0,01
$Hämatokrit_V$	0,860	0,513	0,740	-0,305	ns
Gesamtfließrate	0,867	0,196	0,751	-0,135	ns
$Thrombozyten_V$	0,870	-0,173	0,757	0,081	ns
Umdrehungen	0,875	0,458	0,766	0,132	ns
Zeit	0,876	0,565	0,768	0,109	ns
$Hämatokrit_N$	0,877	-0,039	0,769	0,033	ns
$Hämoglobin_V$	0,877	0,062	0,770	-0,062	ns
CML					
Zeit	0,820	0,820	0,672	0,820	< 0,01
$Leukozyten_V$	0,886	0,712	0,784	0,392	< 0,05
Blutvolumen	0,937	-0,596	0,878	-0,416	< 0,05
$Thrombozyten_V$	0,967	0,151	0,935	0,346	< 0,05

Die Tab. 12 und 13 geben einen Überblick über die Variablen, die zur Ausbeute beitragen, deren Korrelationskoeffizienten "r", die "multiplen r", die sich aus der Korrelation zwischen den in die Regressionsgleichung eingehenden unabhängigen Variablen und der abhängigen Variablen ergeben, die Determinationkoeffizienten "r^2" und ß-Koeffizienten. Letztere stellen innerhalb der Regressionsgleichung eine Gewichtung der Variablen dar. Man kann aus ihnen ablesen, um wieviel der Wert der abhängigen Variablen (hier: Ausbeute) sich im Durchschnitt ändert, wenn der Wert einer oder mehrerer anderer Variablen zunimmt.

5.3.1 Regressionsanalyse der CLL-Gruppe

Von den 11 Faktoren aus Tab. 12 sind für die Regressionsanalyse statistisch nur die ersten 4 signifikant (auf dem 1% Niveau, d.h. $p \leq 0{,}01$). Diese vier, $Leuko_V$, Durchfluß-Volumen(D.V.), WBZ-Fl.R., und Hb_N bestimmen 73% der Ausbeute ($r^2 = 0{,}726$; siehe Tab. 12). Die restlichen Faktoren führen nur noch zu einer minimalen Änderung des Gesamtbetrages der Ausbeute auf 77%. Mehr als 3/4 dieser abhängigen Variable, d.h. der Ausbeute, wird also durch 11 Parameter der Regressionsschätzung erklärt. Für die restlichen 23% könnte man u.a. eine Mobilisierung von Lymphozyten aus dem Gewebepool (Milz, LK, KM) während der Zytapherese in Betracht ziehen.
Eine direkte Einflußnahme auf die Ausbeute scheint jedoch nur über 2 der ersten 4 signifikanten Variablen möglich: Durchflußvolumen und WBZ-Fließrate (siehe ß-Koeffizienten, Tab. 12), da alle anderen Faktoren ($Leuko_V$, Hb_N) individuelle und damit unbeeinflußbare Variablen der Patienten darstellen.

5.3.2 Regressionsanalyse der CML-Gruppe

Wendet man die Regressionsanalyse auf die Daten an, die über die CML-Patienten zusammengestellt wurden, ergibt sich eine andere Reihenfolge der Variablen (Tab. 13): Zeit, $Leuko_V$, BV, $Thrombo_V$. Diese 4 Größen tragen signifikant zur Ausbeute bei und bestimmen sie zu 94%.
Eine signifikante Ausbeutesteigerung ist in dieser Gruppe nur über die Zeit zu erzielen ($\beta = 0{,}82$), da alle anderen Faktoren patientenabhängig sind. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß bei einer Untersuchung mit gesunden Granulozytenspendern von Hester und Mitarbeiter (39) sich die Ausbeute zu 91,5% determinieren ließ. Dabei leisteten von 9 Variablen der Regressionsanalyse nur die folgenden 3 einen signifikanten Beitrag: $Leuko_V$, UPM, und Spender-Hb.

5.4 Veränderungen von hämatologischen Parametern unter dem Einfluß der depletorischen Behandlung

5.4.1 Veränderungen bei 21 Patienten mit zusätzlicher Therapie

Um zu einer Aussage über die klinische Relevanz der Leukapheresebehandlung zu kommen, wurden Leukozyten-, Thrombozyten-, und Hämoglobinwerte von vorher und nachher verglichen.
Tab. 14 gibt für die 2 Gruppen Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationsbreiten der oben erwähnten Werte wieder. Die prozentuale Änderung

errechnet sich aus dem Verhältnis der Differenz von Vorher- und Nachherwert zum Vorherwert. Ein positiver Wert bedeutet eine Zunahme ein negativer Zahlenwert eine Abnahme des entsprechenden Laborwertes.

$$\frac{\text{Vorherwert - Nachherwert}}{\text{Vorherwert}} = \text{Änderung (\%)}$$

Die Fallzahlen stimmen nicht mit denen aus den Tab. 6 - 9 überein, da für diesen Teil der Auswertung nur paarweises Vorhandensein von Vorher- und Nachherwert berücksichtigt werden konnte; dabei wurden die Nachherwerte, um den Verdünnungseffekt mit ACD-A oder Plasmasteril^{R} (6% HÄS) in der Beurteilung zu vermeiden, zum Teil bis zu 3 Tagen später erhoben. Signifikante Differenzen, d.h. Änderungen der Werte, ergaben sich nach dem t-Test nur für die Leukozyten: 34%-ige Leukozytenreduktion pro Lauf bei CLL und 28%-ige bei CML (p jeweils kleiner 0,001). 0 bzw. 2%-ige Veränderungen des Hb-Gehaltes, der Plättchen um 4% bzw. 9% liegen noch innerhalb der Schwankungsbreite eines Labors und sind deshalb nicht aussagekräftig.

Analysiert man die Daten serienweise kann man den "Therapieerfolg" für den einzelnen Patienten ablesen. Dazu werden die Zahlenwerte zu Beginn und am Ende einer Leukapherese serie herangezogen. Bei 24 Serien in der CLL-Gruppe (siehe auch Tab. 16, S.64 u.65) liegt die mittlere Reduktion der peripheren Leukozyten bei 58%. 6 Serien der CML-Gruppe bedingen einen Rückgang der weißen Blutzellen auf 52% des Ausgangswertes.

Tabelle 14: Blutbildveränderungen von 16 CLL-Patienten und 5 CML Patienten unter dem Einfluß zelldepletorischer und ergänzender Therapiemaßnahmen

	vorher		nacher		Änd.	
	$\bar{x} \pm s$	Variationsbreite	$\bar{x} \pm s$	Variationsbreite	(%)	n
CLL						
Leukozyten/Lauf (x 10^3 /µl)	192,9 ± 173,9	37,7 -1276,0	129,0 ± 128,7	24,2 - 987,0	-34	90
Leukozyten/Serie (x 10^3 /µl)	271,4 ± 263,3	69,3 -1276,0	113,6 ± 190,9	24,2 - 987,0	-58	24
Hämoglobin (g/100 ml)	11,2 ± 2,0	7,0 - 15,0	11,2 ± 2,1	6,9 - 15,0	0	87
Hämatokrit (%)	36,5 ± 6,2	23,0 - 51,1	38,2 ± 39,5	21,0 - 48,0	- 5	84
Thrombozyten (x 10^3 /µl)	111,1 ± 67,7	3,0 - 342,0	107,1 ± 63,7	8,0 - 342,0	- 4	55
CML						
Leukozyten/Lauf (x 10^3 /µl)	202,8 ± 101,2	85,6 - 388,8	138,4 ± 62,4	48,3 - 282,6	-28	17
Leukozyten/Serie (x 10^3 /µl)	276,4 ± 109,1	113,0 - 388,8	133,2 ± 86,3	48,3 - 282,6	-52	6
Hämoglobin (g/100 ml)	9,7 ± 1,4	6,8 - 12,6	9,3 ± 1,1	6,8 - 11,5	- 2	17
Hämatokrit (%)	33,1 ± 4,2	23,0 - 41,0	31,9 ± 4,2	23,0 - 40,0	- 2	17
Thrombozyten (x 10^3 /µl)	134,5 + 44,7	88,0 - 230,0	143,5 + 53,6	60,0 - 232,0	+ 9	13

5.4.2 Veränderungen bei 2 Patienten ohne zusätzliche Therapie

Aus ethischen Gründen war es uns nicht möglich, unsere Patienten einer kontrollierten Studie zuzuführen, mit dem Ziel den alleinigen Einfluß der Leukapheresebehandlung auf das Proliferationsverhalten der weißen Zellen zu ermitteln.
Nur bei zwei unserer 18 CLL-Patienten (H.M., K.E.) wurde die Zytapherese als einzige Therapieform eingesetzt. Leukozytenschwankungen zwischen 100.000/µl und 200.000/µl über einen sehr langen Zeitraum mit geringfügiger Neigung zur Progredienz und minimale körperliche Beschwerden lassen unsere Zurückhaltung gegenüber dem Einsatz von Zytostatika oder Strahlentherapie gerechtfertigt erscheinen.
Die periphere Leukozytose konnte bei den Patienten um durchschnittlich 68% (K.E., zwei Serien) bzw. 65% (H.M., eine Serie) reduziert werden.

Der Patient K.E. kam meist zu einer ambulanten Behandlung in die Klinik, so daß einerseits nicht alle Laborwerte aufgezeichnet wurden, und andererseits die Nachherwerte wegen der Verdünnung des Blutes mit ACD-A zu niedrig ausfielen (Tab. 15). Wir konnten jedoch nicht, wie bei anderen Patienten, auf Laborwerte vom darauffolgenden Tag zurückgreifen.
Zwei Leukapherese serien mit 4 bzw. 3 zusammenhängenden Depletionen führten zu keiner Veränderung des roten BB (Hb- und Hkt-Abnahme liegen um 2 bzw. 3%). Der Rückgang der weißen Zellzahlen erfolgte um durchschnittlich 39%. Beim Patienten H.M. zeigte sich neben einer 65%-igen Reduktion der Leukozyten, ein Anstieg des Hb um 20% (von 10,2 g/100ml auf 12,2 g/100ml). Der Thrombozytenabfall von 340.000/µl auf 80.000/µl während der 8-teiligen Serie über einen Zeitraum von 14 Tagen blieb ohne Konsequenzen.

Tabelle 15: Blutbildveränderungen unter dem alleinigen Einfluß der zelldepletorischen Behandlung von 2 CLL-Patienten

	vorher		nacher		Änd.[1]	
	$\bar{x} \pm s$	Variationsbreite	$\bar{x} \pm s$	Variationsbreite	(%)	n
H.M.						
Leukozyten/Lauf (x 10^3 /µl)	77,5 ± 35,7	38,0 - 142,2	56,0 ± 20,9	34,5 - 97,0	-28	8
Leukozyten/Serie (x 10^3 /µl)	x_V = 111,0		x_N = 39,0		-65	1
Hämoglobin/Lauf (g/100 ml)	10,9 ± 0,5	10,2 - 11,7	11,3 ± 0,9	10,4 - 13,0	+ 4	8
Hämoglobin/Serie (g/100 ml)	x_V = 10,2		x_N = 12,2		+20	1
Hämatokrit/Lauf (%)	35,0 ± 1,9	31,0 - 37,0	35,1 ± 2,5	31,0 - 39,0	0	8
Hämatokrit/Serie (%)	x_V = 35,0		x_N = 36,0		+ 3	1
Thrombozyten/Lauf (x 10^3 /µl)	173,9 ± 112,3	78,0 - 342,0	150,5 ± 94,7	78,0 - 342,0	-14	8
Thrombozyten/Serie (x 10^3 /µl)	x_V = 340,0		x_N = 80,0		-76	1

Tabelle 15: Blutbildveränderungen unter dem alleinigen Einfluß der zelldepletorischen Behandlung von 2 CLL-Patienten (Fortsetzung)

	vorher		nacher		Änd.	
	$\bar{x}$ ± s	Variationsbreite	$\bar{x}$ ± s	Variationsbreite	(%)	n
K.E.						
Leukozyten/Lauf (x 10^3 /µl)	63,4 ± 27,5	37,7 - 109,1	38,6 ± 12,1	24,2 - 56,3	-39	7
Leukozyten/Serie (x 10^3 /µl)	102,1 ± 9,1		32,9 ± 12,2		-68	2
Hämoglobin/Lauf (g/100 ml)	13,3 ± 1,1	12,3 - 15,0	13,0 ± 0,5	12,3 - 13,5	- 2	5
Hämoglobin/Serie (g/100 ml)	13,6 ± 2,1		12,8 ± 0,6		- 6	2
Hämatokrit/Lauf (%)	40,6 ± 2,1	39,0 - 44,0	39,4 ± 0,5	39,0 - 40,0	- 3	5
Hämatokrit/Serie (%)	42,5 ± 2,1		39,5 ± 0,7		- 7	2

1: prozentuale Änderung (s. S. 58)

5.5 Therapeutische Beeinflussung des Krankheitsverlaufes

Als die depletorische Behandlung in der hämatologischen Abteilung des Krankenhauses Schwabing aufgenommen wurde, stellten sich uns die Fragen, ob eine Proliferationssteigerung der Leukämiezellen durch massive Depletion induziert oder verlangsamt wird, ein Wechsel des Krankheitsstadiums hinausgezögert oder unbeeinflußbar bleibt, oder ob sich nur eine vorübergehende Besserung einstellt.
Die Tab. 16 u. 17 geben Aufschluß über klinische Veränderungen, Nachbehandlung und weiteren Krankheitsverlauf bei unseren 23 Patienten.

Da sich der Behandlungszeitraum über fast 3 Jahre erstreckte, können bei 5 Patienten (E.K., K.E., K.B., R.H., J.M.) Veränderungen des klinischen Zustandes nach mehreren Leukapheresesserien beobachtet werden. Außer beim Patienten K.E. kamen in allen übrigen Fällen mehrere therapeutische Verfahren nacheinander zur Anwendung, da sich wesentliche Krankheitsparameter (Splenomegalie, Lymphozytose, Blutbild) nur vorübergehend beeinflussen ließen. Zunächst abwartend verhielt man sich nach der letzten Behandlungsserie bei dem CML-Patienten J.M.. Als sich nach 3 Monaten eine Vermehrung der Leukozyten bis auf knapp 300.000/µl im BB zeigte, begann man auch bei ihm mit medikamentöser Therapie.

Legende zu den Tab. 16 u.17:

1: vor (V) der ersten und 3 Monate nach (N) der letzten Leukapherese (S.69)
2: nicht bekannt
3: Lymphknoten
4: Allgemeinzustand
5: Zytostatikakombinationen:
CHOP: Cytosinarabinosid, Hydroxydaunomycin, Oncovin, Prednison
HOAP-Bleo: Hydroxydaunomycin, Oncovin, Ara C, Prednison, Bleomycin

Tabelle 16: Veränderungen von hämatologischen Parametern, Nachbehandlung und weiterer klinischer Verlauf bei 18 CLL-Patienten und 5 CML-Patienten

Pat.	Zahl d. Zytapheresen	Leukozyten vorher ($\times 10^3/\mu l$)	Leukozyten nachher ($\times 10^3/\mu l$)	Leukozyten Änderung (%)	Hb vorher (g/100 ml)	Hb nachher (g/100 ml)	Hb Änderung (%)	Rai-Stadium V[1]	Rai-Stadium N[1]	Nachbehandlung	klinischer Verlauf
CLL											
A.S.	1	174,0	98,0	44	12,6	11,8	- 6	2	2	Knospe	Hypogammaglobulinämie, Niereninsuff.,2 w.Leukaph.
B.F.	1	1276,0	987,0	22	9,8	n.b.[2]	—	4	4	--	1 Tag später verstorben
F.L.	1	130,0	47,0	64	9,0	10,6	+18	3	3	Leukeran	Colon-Ca, Leberfiliae
E.G.	1	99,7	67,0	52	7,0	6,7	- 4	4	4	Prednison	Meningosis leucaemica, 3 Mon. später verstorben
H.U.	1	71,0	43,0	39	10,5	9,9	- 6	2	2	Bestrahlung	Infekte
E.D.	6	690,1	83,6	88	10,2	6,9	-32	4	4	Knospe	Thrombozytopenie, 4 weitere Leukapheresen, 2 Mon. später verstorben
E.K.	4	289,0	109,0	62	10,6	9,5	-10	3		Bestrahlung	kleiner werden der Milz,
	4	259,0	82,9	68	8,1	9,7	+20		3	Bestrahlung	6 Mon. später verstorben
K.B.	5	141,0	42,1	70	16,0	14,6	- 9	2		Bestrahlung	Porphyria,
	4	229,0	43,2	81	12,7	14,5	+14			Bestrahlung	hämorrhagische Diathese
	1	143,0	112,0	22	7,9	8,6	+ 9			—	--
	3	197,4	77,6	61	10,0	11,8	+18		2	Prednison	Antikörper-Mangel-Syndrom
L.H.	10	333,0	49,0	85	13,7	15,0	+ 9	2	2	Knospe	Zunahme LK[3]-Vergrößerung
M.S.	10	216,8	56,3	74	9,9	11,4	+15	2	2	--	Besserung des AZ[4]
O.P.	5	326,3	209,0	36	10,8	11,1	+ 3	2	2	Knospe	Besserung des AZ

Tabelle 16: Fortsetzung

R.H.	2	348,4	61,7	82	11,6	12,0	+ 3	0	—	Vergrößerung der LK:
	1	132,7	87,0	34	11,9	13,8	+16		Knospe	inguinal, axillär
	1	n.b.	n.b.	—	14,3	n.b.	—	0	—	Antikörper-Mangel-Syndrom
P.U.	2	116,6	62,2	47	12,0	11,7	- 3	4	4	symptomat. Therapie	Abnahme v.Milz-u.LK-Größe 2 Monate später verstorben
R.P.	2	69,3	26,0	31	9,3	7,5	-19	4	4	CHOP[5] HOAP-Bleo[5]	Ileus-Symptomatik, 3 Mon. später verstorben
W.P.	8	507,6	149,2	71	9,3	8,6	- 8	3	3	Knospe	Abnahme v.Milz-u.LK-Größe
V.H.	5	448,0	128,0	71	12,2	10,9	-11	3	3	Milzbe-strahlung	— 1,5 J. später verstorben
H.M.	8	111,0	39,0	65	10,2	12,2	+20	3	3	—	Besserung des AZ, 6 w. Leukapheresen
K.E.	4	96,3	24,2	75	15,0	n.b.	—	0		—	
	3	109,1	41,5	62	12,1	n.b.	—		0	—	8 w. Leukapheresen

CML								Nachbehandlung	klinischer Verlauf
E.H.	5	113,0	53,3	53	9,4	8,3	-12	Busulfan Milzbestrahlung	Abnahme der Milzgröße 2 J. später verstorben
G.O.	2	325,6	145,0	55	9,2	9,4	+ 2	Splenektomie Eldisine, Litalir	Akzeleration,Hautinfiltrat 1/2 J. später verstorben
J.M.	5	283,0	188,1	34	12,5	9,4	-25	—	Abnahme der Milzgröße
	2	180,0	110,9	38	9,6	9,5	- 1	3 Mon. später: Busulfan	
M.O.	2	368,0	48,3	87	8,0	11,5	+44	Busulfan	nicht bekannt
P.K.	1	388,8	282,6	27	6,8	6,8	0	Busulfan, Prednison	Thrombopenie, Zunahme der Milzgröße, Polyneuropathie

Eine intensive Leukapheresebehandlung (mehr als zwei Depletionen) über einen längeren zusammenhängenden Zeitabschnitt erfuhren 7 CLL-Patienten (E.D., H.M., L.H., M.S., O.P., W.P., V.H.) und ein Patient (E.H.) mit chronischer Myelose.

Für vier der 7 Patienten (H.M., M.S., V.H., E.H.) bestand zum Entlassungszeitpunkt keine Therapiebedürftigkeit. Während für H.M. zwei Jahre bis zur nächsten 6-teiligen Leukapherese serie vergingen, erwies sich der Krankheitsverlauf der Patienten V.H. und E.H. bis zu einem Jahr danach stationär. Beim Patienten M.S. zeigten sich 6 Monate später auf einer anderen Abteilung der Klinik noch keine Aktivitätszeichen.

Ungenügender Rückgang der Zellzahlen oder Lymphome machte bei den anderen vier Patienten (E.D., L.H., O.P., W.P.) die anschließend eingeleitete Intervall-Stoßtherapie nach dem Knospe-Schema erforderlich: Dabei wechseln dreitägige Behandlungszyklen - orale Einnahme von Chlorambucil und Prednison - mit therapiefreien Intervallen von 11 Tagen, in den hämato- und lymphopoetische Systeme regenerieren können, ab. Diese Zyklen werden bis zur deutlichen Lymphozytenminderung fortgesetzt (3).

Unbeeinflußbar von zelldepletorischen Maßnahmen blieb leider der Krankheitsverlauf und damit die Überlebenszeit der Patientin E.D. (Diagnose: Immunozytom). Zum Zeitpunkt der Klinikeinweisung befand sie sich in einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Rai-Stadium 4), kaum noch zu körperlicher Arbeit fähig. Während einer 6-teiligen Serie fielen die Leukozyten von 690.000/µl auf 83.000/µl (um 88%!), LK- und Milzvergrößerung bildeten sich zurück. Trotz Chemotherapie und 4 weiteren Leukapheresen - 3 Monate später - entwickelte sich bei ihr eine Meningosis leucaemica, die medikamentös nicht mehr zu beherrschen war.

Bei 7 Patienten aus der CLL-Gruppe wurde das Blut nur einmal (A.S., B.F., E.G., F.L., H.U.) bzw. zweimal (P.U., R.P.) separiert, so daß man bei ihnen keinen Behandlungserfolg erwarten wird. Vier dieser Patienten (B.F., E.G., P.U., R.P.) befanden sich zum Zeitpunkt der Zellseparation im Rai-Stadium 4 und sind innerhalb der folgenden 3 Monate verstorben. Als ein letzter therapeutischer Versuch wurde bei der Patientin B.F. eine Leukapherese durchgeführt. Die pathognomonischen Zellelemente, der bei ihr diagnostizierten Prolymphozytenleukämie vom T-Typ, eine CLL-Variante mit sehr schlechter Prognose (s. S. 11) ließen sich jedoch nur unzureichend aus dem Blut entfernen. Sie verstarb kurz daruaf. Der Patient F.L. erlag 1 1/2 Jahre später den Komplikationen eines Zweittumors. Für A.S. folgten nach dem 1.Knospe-Stoß - 6 Monate darauf - 2 weitere Leukapheresen, die in der Auswertung nicht mehr berücksichtigt wurden. Das BB von H.U. zeigte auch 2 Jahre nach der Zytapherese für weitere Depletionen eine zu geringe Zellausschwemmung (80.000/µl Leukozyten), so daß man bei ihm von dieser Behandlung Abstand nahm. Wegen erheblicher Beeinträchtigung durch Allgemeinsymptome wurde nach der Zytapherese mit einer Bestrahlungstherapie begonnen.

Sieht man einmal von den Fällen ab, bei denen nur ein oder zwei Zellseparationen durchgeführt wurden (Tab. 10 und 11, S.47-49), dann trat bei fast allen anderen Patienten eine kurzzeitige symptomatische Verbesserung des Allgemeinbefindens ein. Milz und Lymphome sind nachweislich kleiner geworden (außer bei L.H. und R.P.), was für Mobilisierbarkeit der pathologischen B-Zellen spricht (74). Abdominelle Druckschmerzen oder Dyspnoe schwanden, die Patienten fühlten sich subjektiv "erleichtert", ihr Appetit nahm wieder zu. Im Falle des Patienten R.P. (Verdachtsdiagnose: Immunozytom oder Keimzentrumstumor) führten zwei Leukapheresen zu keiner Besserung des klinischen

Zustandes. Das BB war zum Zeitpunkt der Separationen nur subleukämisch ($Leuko_V$ 69.300/µl, $Leuko_N$ 26.000/µl), so daß die Ausbeute an pathologischen Zellen (A = 99,8 x 10^9 Zellen) unbefriedigend blieb. Peripher sich ausbildende Lymphome zeigten erst unter Leukeran-Prednison-Gabe eine Rückbildungstendenz. Die Befundverbesserung konnte jedoch, trotz wechselnder aggressiver Therapieschemata, nicht lange aufrecht erhalten werden.

Eine etwas differenzierte Betrachtungsweise verdienen die Krankheitsverläufe der CLL-Patienten H.M. und K.E., für die außer der depletorischen Behandlung keine zusätzliche Therapie erforderlich war:

Bei H.M. konnte die Leukozytose auf 65% des Ausgangswertes gesenkt werden, das Hb nahm um 2 g/100 ml zu, während die Thrombozyten um 76% von 340.000/µl auf 80.000/µl abfielen. Ob die Thrombozytopenie in der Folgezeit persistierte und damit durch die 8 Zellseparationen induziert wurde, kann wegen fehlender Blutbildbestimmungen nicht mit Sicherheit gesagt werden. Die nächste Untersuchung des BB bestätigte mit 60.000/µl - 2 Jahre später - den irgendwann eingetretenen Wechsel des Krankheitsstadiums von Rai-Stadium 3 nach 4.

Mehr aus psychologischen Gesichtspunkten als aus therapeutischer Notwendigkeit erfolgten die Zellseparationen beim Patienten K.E.. Für die seit 13 Jahren unbehandelte, da nur langsam akkumulierende Leukämie, bestand weder eine absolute noch eine relative Indikationsstellung zur Therapie. Dem Drängen des Patienten nach Therapie gaben wir deshalb mit der am wenigsten eingreifenden Therapieform - der Leukapherese - nach. Da der Patient sich durch die Krankheit nicht sehr beeinträchtigt fühlte, und die hämatopoetischen Zellsysteme keine Regression ankündigten, ließ sich der Lymphozytenanstieg wiederholt (noch 3x) durch Leukapherese serien senken. Somit konnten die pathologischen Zellen bei diesem Patienten über einen Zeitraum von fast 3 Jahren allein durch Zytapheresen niedrig gehalten werden.

3 Jahren allein durch Zytapheresen niedrig gehalten werden.

Aus der Patientengruppe mit myeloischer Leukämie wurden 3 Patienten (G.O., M.O., P.K.) nur kurzfristig depletorisch behandelt:

Mit 2 Leukapheresen versuchte man bei G.O. die Leukozytenzahlen drastisch zu senken, da wegen akuter Befundverschlechterung der Verdacht auf eine akzelerierte Phase der Krankheit bestand. Trotz 55%-iger Zellreduktion (von 325.600/µl auf 145.000/µl) stiegen die Leukozyten innerhalb von wenigen Tagen jedoch wieder auf über 200.000/µl, so daß die Therapie medikamentös fortgesetzt wurde.

Zur Granulozytenreduktion vor Beginn der Chemotherapie wurde der Zellseparator bei M.O. und P.K. eingesetzt. Der Krankheitsprozeß war mit Anämie in beiden Fällen (8,0 g/100 ml bzw. 6,8 g/100 ml), sowie Hepatosplenomegalie und ubiquitären LK bei P.K., schon soweit fortgeschritten, daß in der Folge nur eine zytostatische Therapie in Frage kam. Während bei der Patientin M.O. 2 Depletionen zu einem Rückgang der Leukozytose um 87% (von 368.000/µl auf 48.300/µl) führten, erwies sich die Leukapherese bei P.K. mit 27%-igen Abfall (von 388.000/µl auf 282.600/µl) als ineffektiv.

Eine Beziehung zwischen Rai-Stadium bei CLL-Patienten und "erfolgreichem Ansprechen" auf depletorische Behandlung konnte nicht abgeleitet werden (Tab. 16). Bei 4 Patienten im Stadium 2 (K.B., L.H., O.P., H.U.) war zusätzliche Bestrahlung oder Chemotherapie indiziert, während bei 2 anderen im Stadium 2 bzw. 3, wenn auch nur vorübergehend, keine weiteren Maßnahmen erfolgten (V.H., M.S., H.M.).

Setzt man für die Wirkung der Leukapheresebehandlung eine 3-monatige Latenzzeit an, dann läßt sich bei 17 (von 18) CLL-Patienten kein Wechsel des Rai-Stadiums in der einen oder anderen Richtung beobachten. Ohne Einschränkung gilt diese Feststellung natürlich nur für den Patienten K.E. (s.o.). Für

H.M. kann wegen fehlender Kontrolluntersuchungen nach der letzten Leukapherese, und damit Bestätigung der Thrombozytopenie, ein Übergang von 3 nach 4 nicht ausgeschlossen werden. Alle 5 Patienten, die vor der ersten Leukapherese dem Rai-Stadium 4 (B.F., E.G., E.D., P.U., R.P.) und 3, die dem Stadium 3 (F.L., E.K., V.H.) zugeordnet wurden, sind im Verlaufe der nächsten 18 Monate verstorben (Tab. 2 (S. 23) und 16 (S. 64 u.65)).
Eine nachteilige Beeinflussung des individuellen Krankheitsverlaufes kann verneint werden. Unvermeidliche Erythrozyten- und Thrombozytendepletionen riefen keine Komplikationen hervor. Blutbilduntersuchungen, die einige Tage, später nach Aufhebung des Verdünnungseffektes, vorgenommen wurden, wiesen ein Wiederansteigen bis auf den Ausgangswert nach (außer bei H.M.).
Eine Kasuistik, die über die Zusammenfassung von den Tab. 16 u. 17 hinausgeht, ist im Anhang nachzulesen.

5.6 Proliferationsverhalten von Lymphozyten

Unbeantwortet blieb bisher die Frage nach einer Induktion der Zellneubildung unter massiver Depletion. Trägt man in semilogarithmischer Darstellung die Neubildungsrate gegen die Zeit auf, dann läßt sich aus der Steigung der Geradenabschnitte auf die Verdoppelung der Zellen in einem entsprechenden Zeitraum schließen (= T_V). Dabei entspricht ein linearer Anstieg des Kurvenverlaufes exponentiellem Wachstum der proliferierenden Zellpopulation, wie es bei Tumorzellen monoklonalen Ursprungs beobachtet wird (38, 80).

Die Abb. 4 - 21 zeigen die Lymphozytenexpansion unter dem Einfluß aller bei

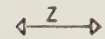
den Patienten abgelaufenen Therapieformen (s.Symbolerklärung). Greift man die Fälle heraus, bei denen es zumindest kurzzeitig keine Überschneidung mit anderen therapeutischen Maßnahmen gab (Abb. 4, 12, 13, 20, 21), dann findet sich in drei von 5 Fällen eine unveränderte (Abb. 4 und 13) bzw. geringfügig verlangsamte Zellneubildungsrate (Abb. 21). Die Ziffern neben den Kurven kennzeichnen dabei die Zellverdoppelungszeit (T_V). Die nach der letzten Leukapherese ermittelten Werte wurden extra hervorgehoben.

In einigen Abbildungen sind Kurvenpunkte miteinander verbunden, die zeitlich weit auseinanderliegen, so daß der Eindruck einer kontinuierlichen Zunahme der Leukozyten entstehen könnte. Ob z.B. in Abb. 19 (Patientin V.H.) die extrakorporale Blutbestrahlung (ECIB) die Zellneubildung beeinflußte, oder ob der Anstieg diskontinuierlich verlief, ist wegen fehlender Zwischenwerte nicht zu beantworten.

Mit einer senkrechten, gestrichelten Linie wird der Zeitpunkt markiert, bis zu dem die Leukozytenveränderungen nach Leukapherese berücksichtigt wurden. Rechts von dieser Linie eingezeichnete (meist therapeutisch induzierte) Schwankungen der weißen Blutzellen, beschreiben lediglich den weiteren individuellen Verlauf.

In den Abbildungen 4 - 21 ist in semilogarithmischer Darstellung der Leukozytenverlauf während des Erkrankungszeitraumes von 18 CLL-Patienten wiedergegeben.

Zeichenerklärung zu den Abbildungen 4 - 21:

Symbole:	Therapieverfahren:
Z	: Zytostatika
C	: Corticosteroide
	: ACTH
L	: Leukapherese
S	: Strahlenbehandlung
10xL	: 10 Leukapheresen in diesem Zeitintervall
Z	: Zytostatika in diesem Zeitraum
 Z	: Zytostatika über längeren Zeitraum
	: Corticosteroide und Leukapherese gleichzeitig

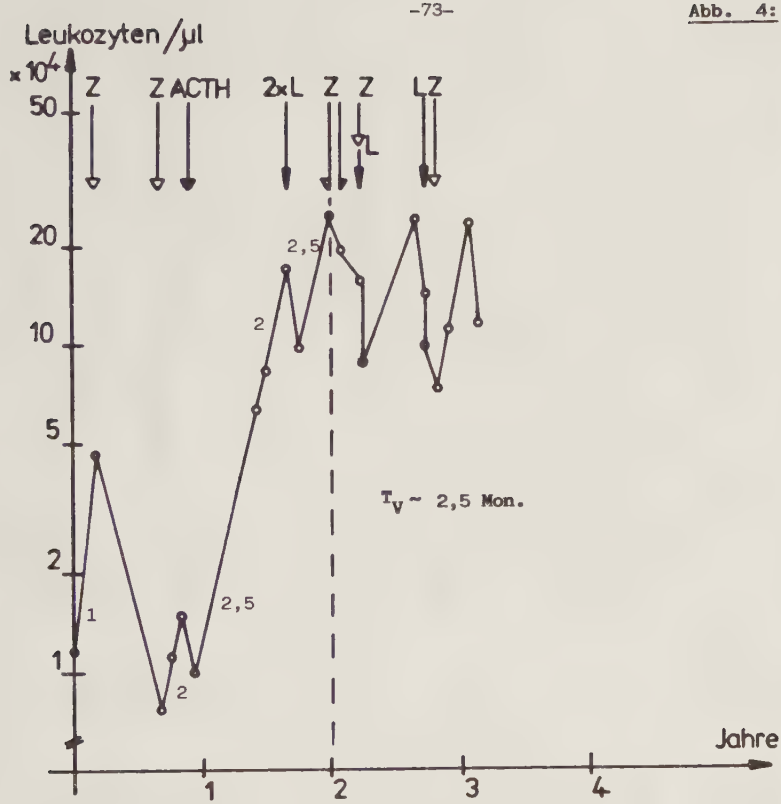


Abb. 4: Pat. A.S.

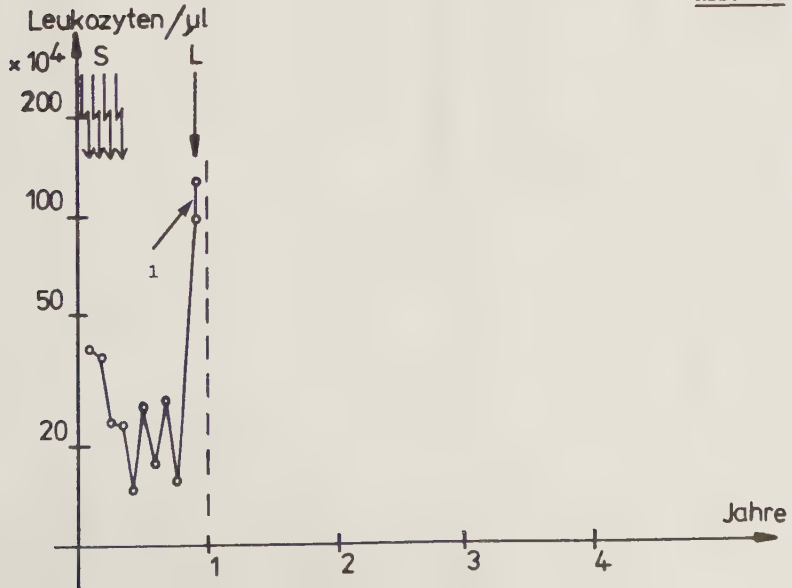


Abb. 5: Pat. B.F.

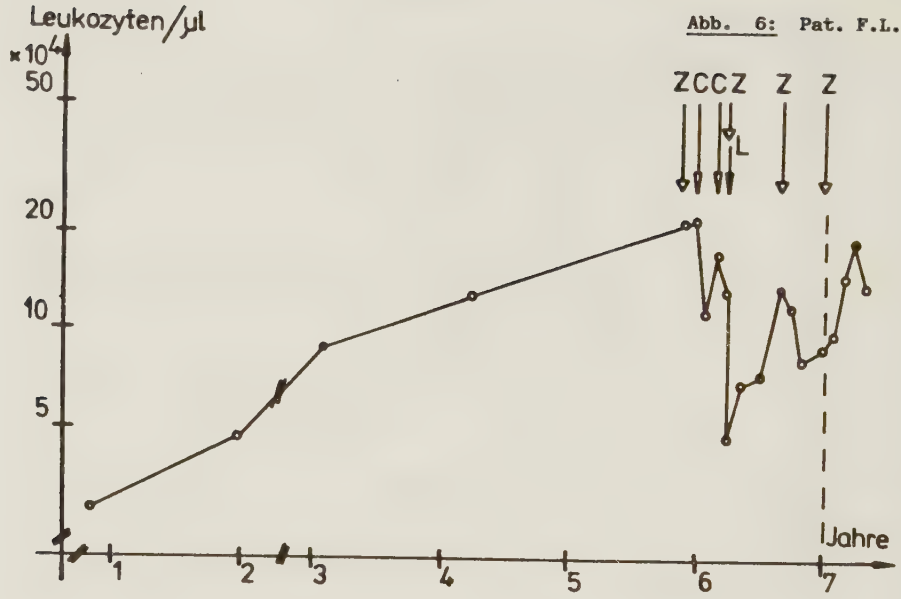


Abb. 6: Pat. F.L.

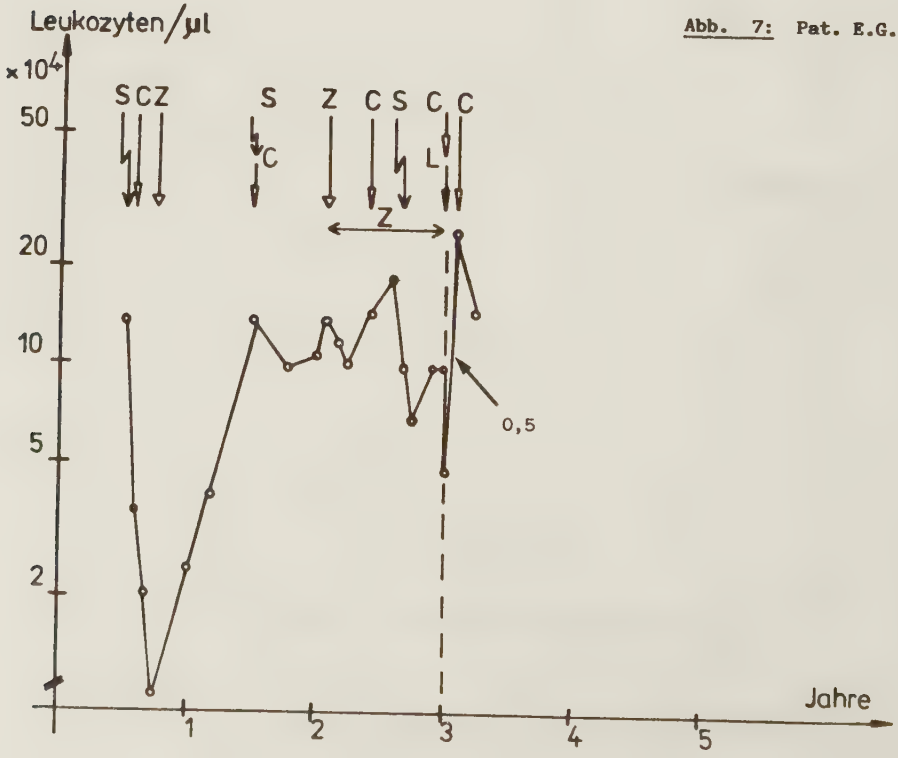


Abb. 7: Pat. E.G.

Abb. 8: Pat. H.U.

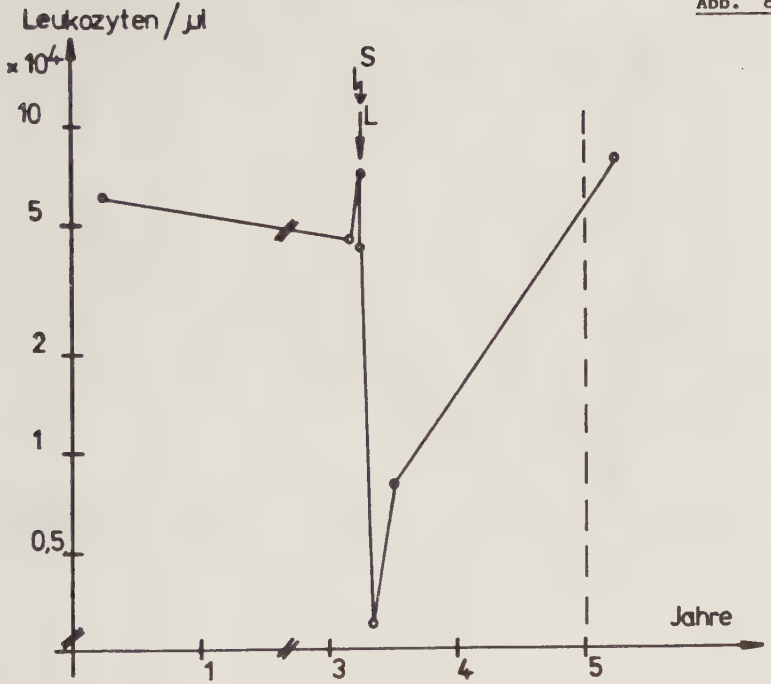


Abb. 9: Pat. E.D.

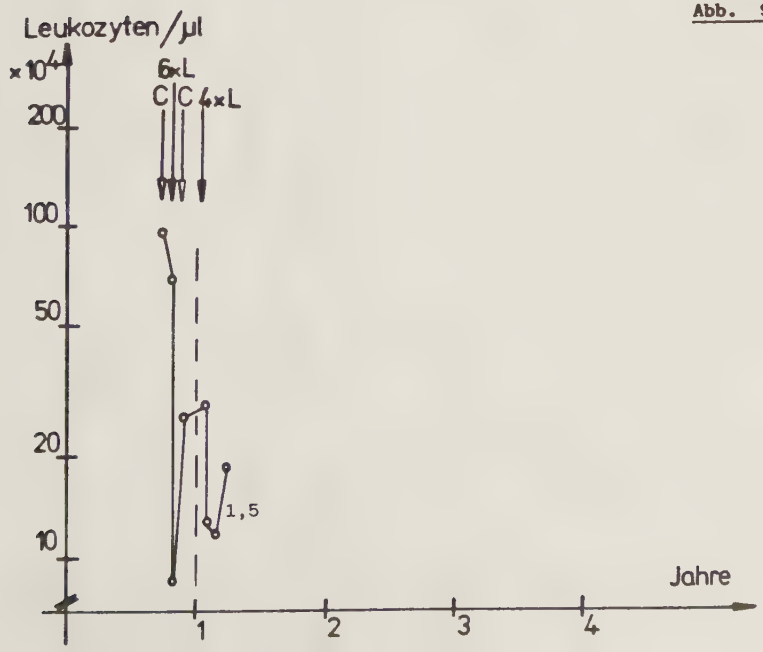


Abb. 10: Pat. E.K.

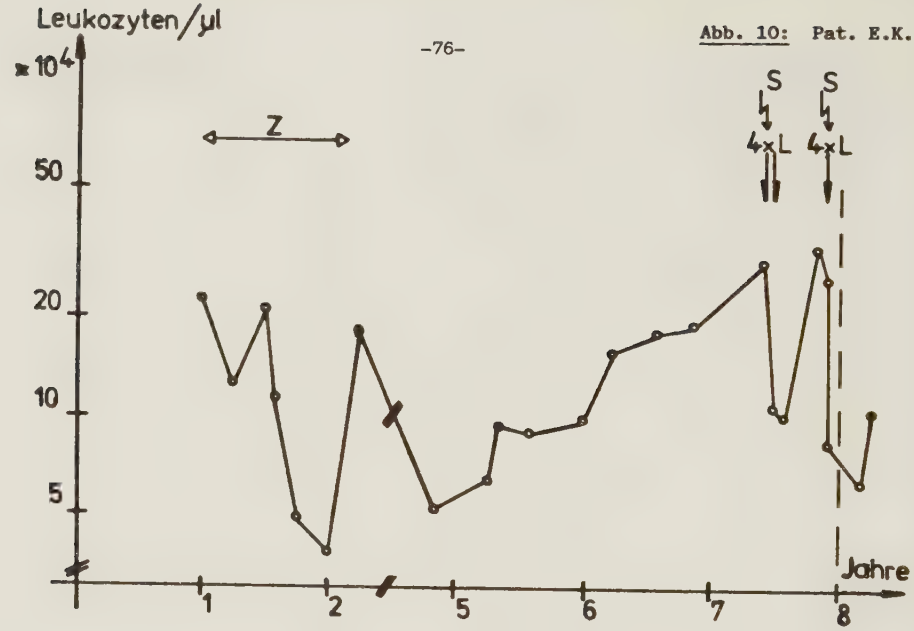
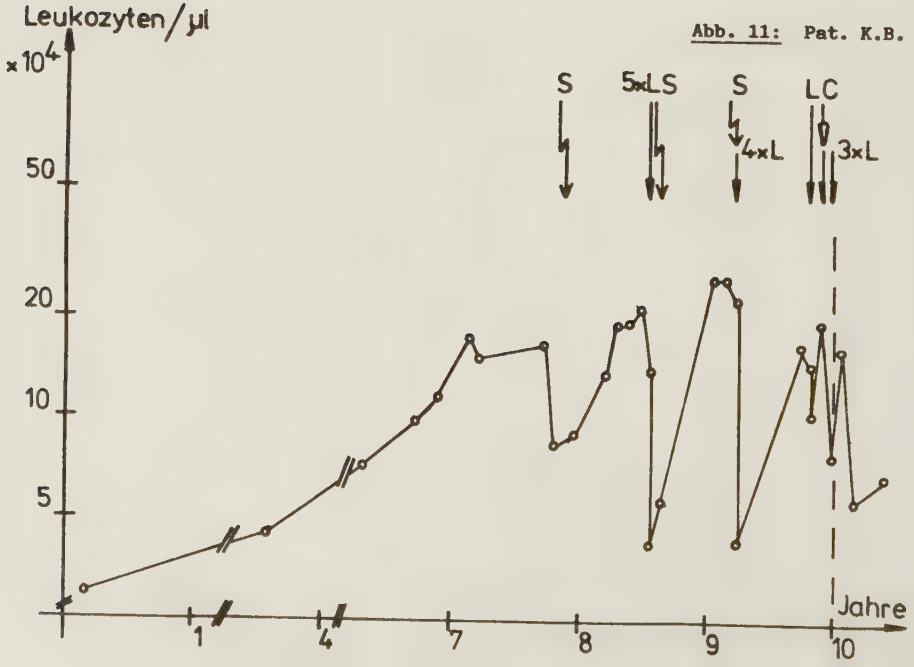


Abb. 11: Pat. K.B.



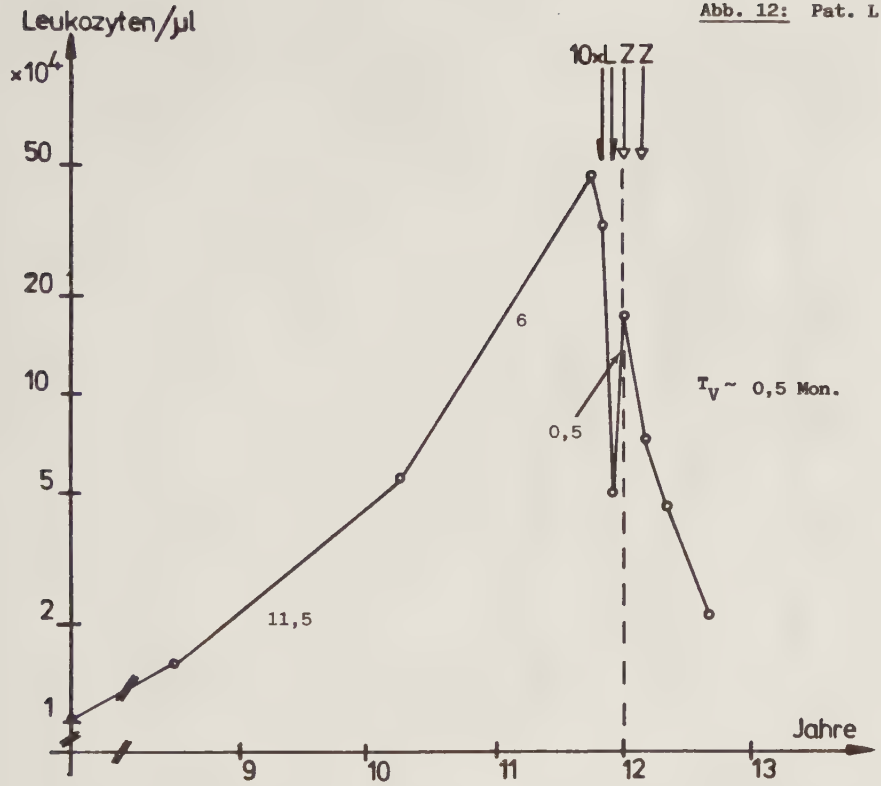


Abb. 12: Pat. L.H.

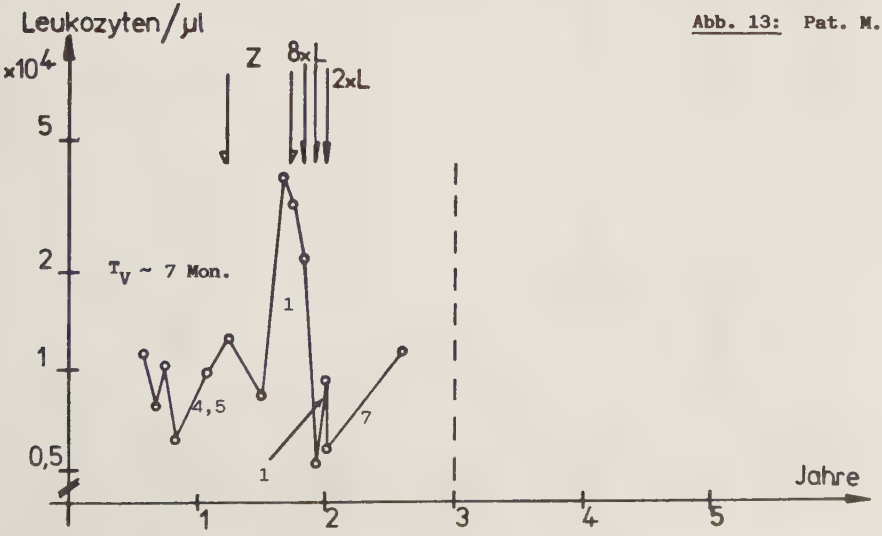


Abb. 13: Pat. M.S.

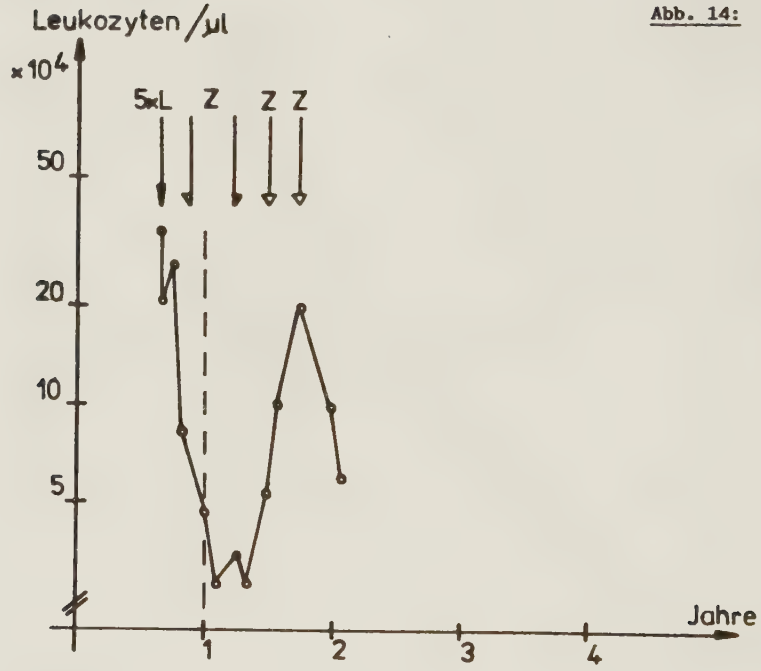


Abb. 14: Pat. O.P.

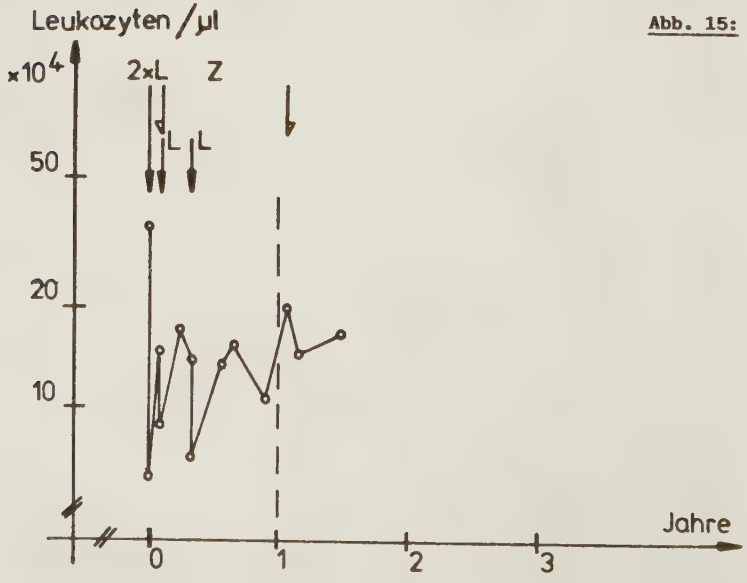


Abb. 15: Pat. R.H.

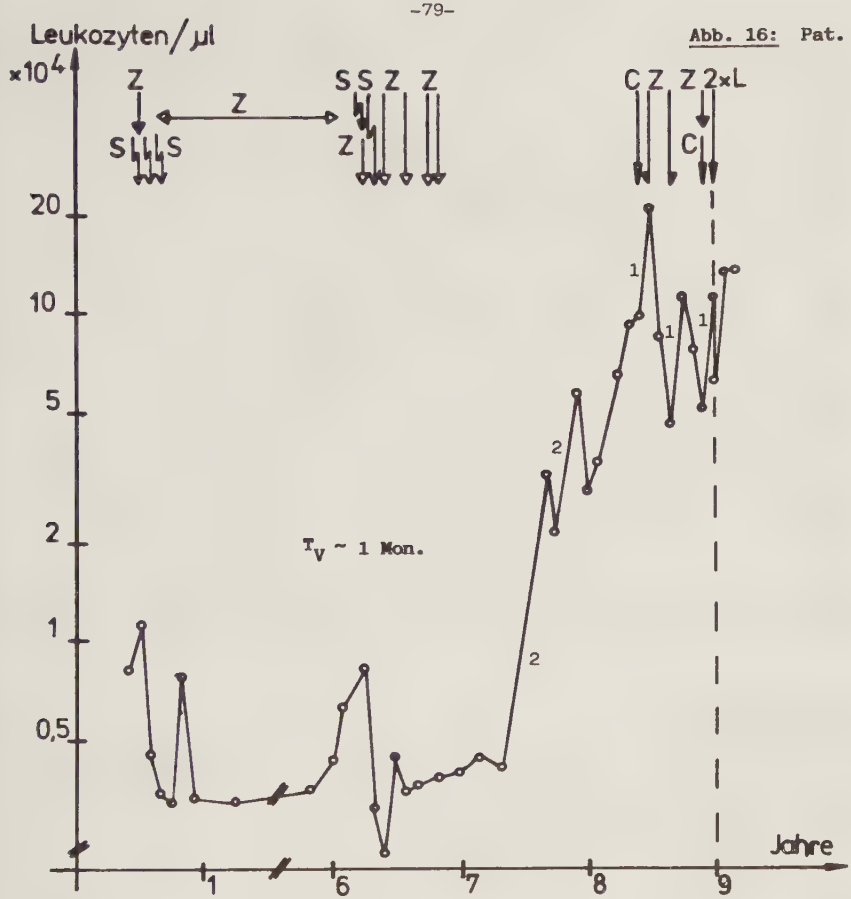


Abb. 16: Pat. P.U.

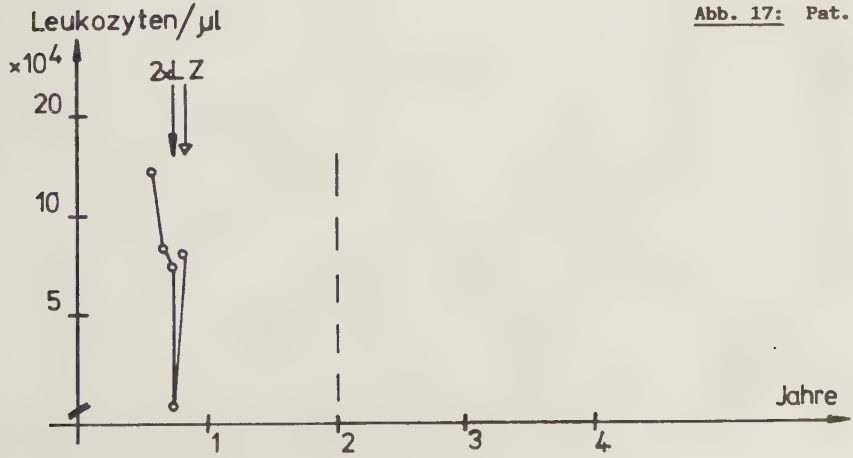


Abb. 17: Pat. R.P.

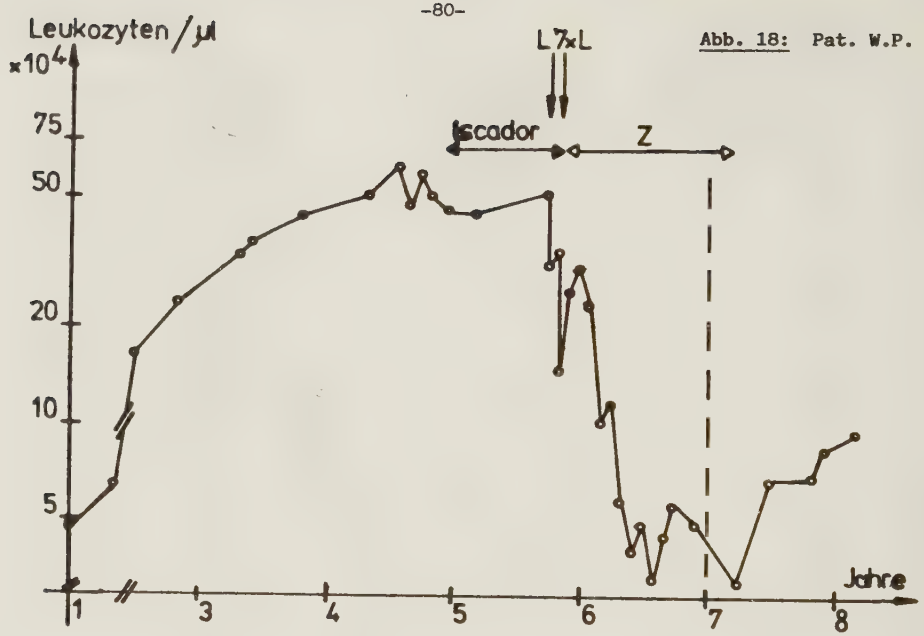


Abb. 18: Pat. W.P.

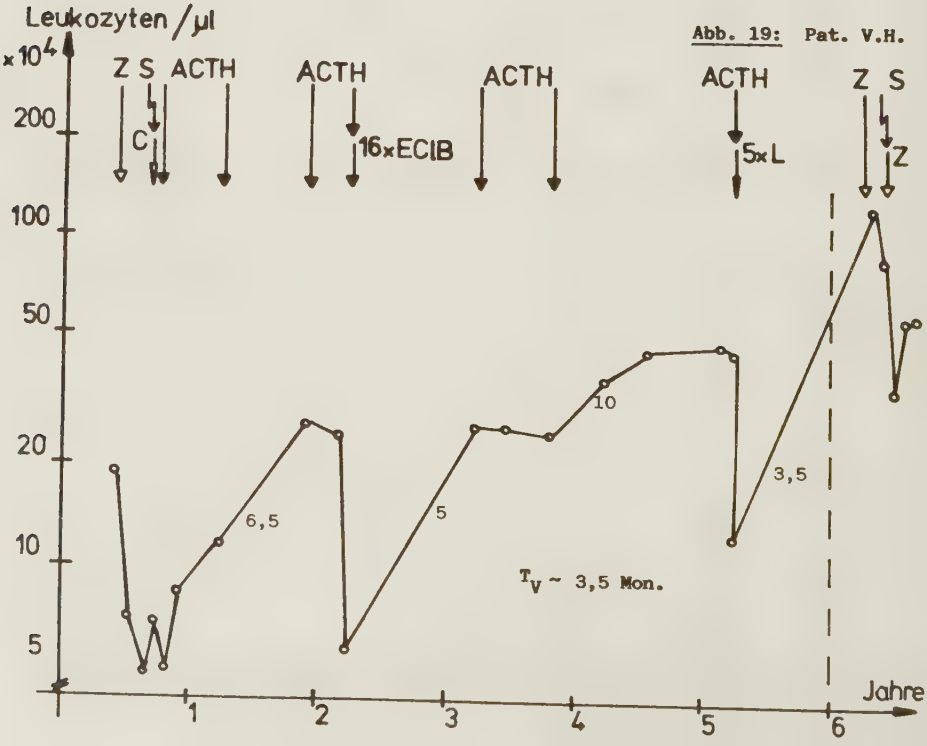


Abb. 19: Pat. V.H.

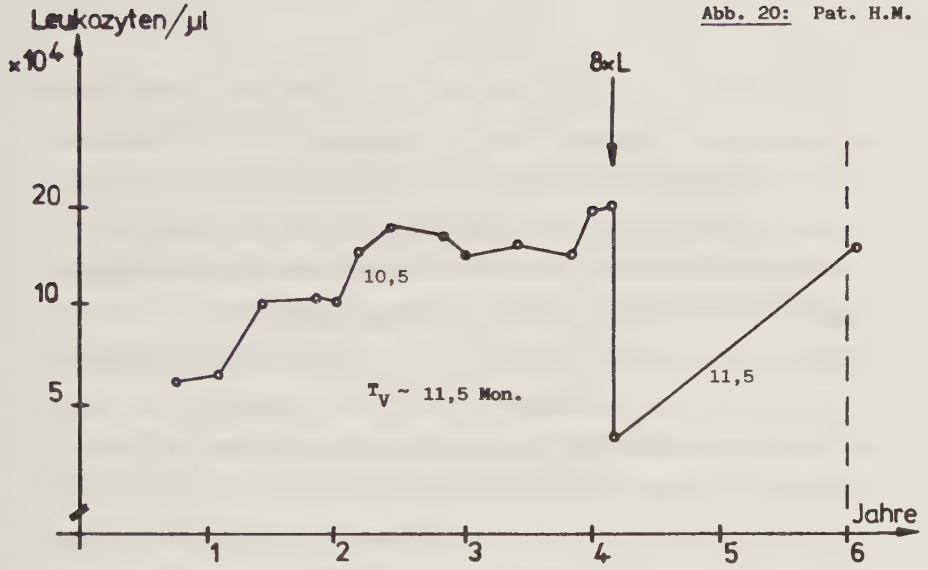


Abb. 20: Pat. H.M.

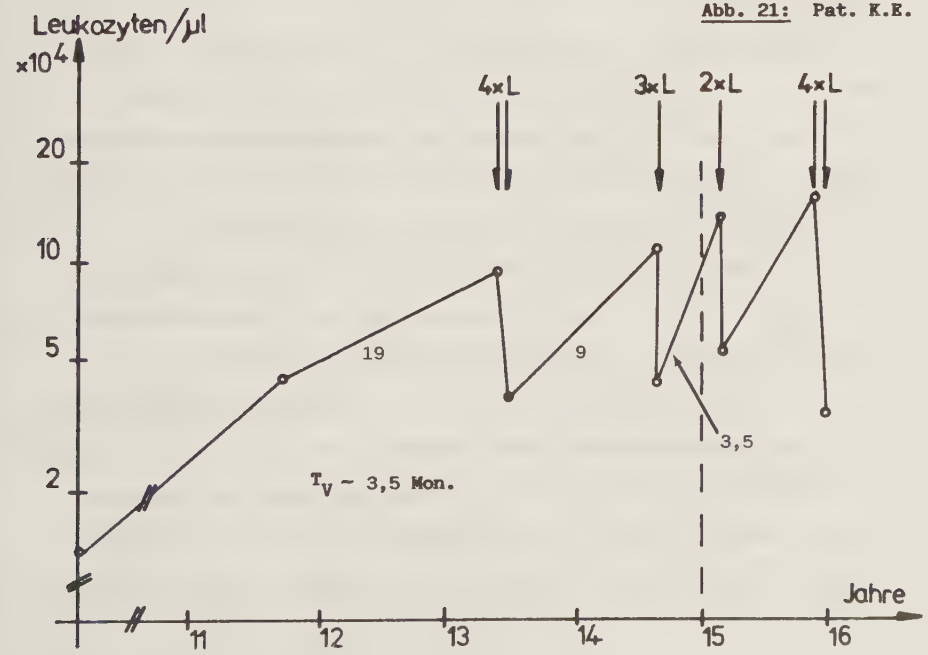


Abb. 21: Pat. K.E.

Das Ansteigen der Leukozyten in Abb. 4 (Patient A.S.) vor der 1. Leukapherese geht klinisch mit dem Auftreten von LK und vergrößerter Milz einher. Die Werte pendeln sich um einen höheren Mittelwert ein und lassen keine therapeutische Beeinflußbarkeit erkennen. Die Akkumulationsgeschwindigkeit zeigt dann mit 1 - 2,5 Monaten nur eine geringe Änderung.

Oberflächlich betrachtet, scheint in Abb. 12 (Patient L.H.) der Lymphozytenentzug zu einer Expansionszunahme zu führen. Die T_V verringert sich von 6 auf einen halben Monat. Ein Fortschreiten des Prozesses läßt sich jedoch anamnestisch durch das Auftreten von Allgemeinsymptomen wie Juckreiz, Nachtschweiß und Fieber im letzten 3/4 Jahr belegen. Folglich kann man nur sagen, daß der Zellentzug mit der Neubildungsrate nicht Schritt halten konnte, und erst die Anwendung proliferationshemmender Maßnahmen ein Zurückgehen der Zellzahlen bewirkte.

Der Lymphozytenabfall in Abb. 13 (Patient M.S.) erfolgte nach 3 Knospe-Stößen und 10 Leukapheresen. Es ist wahrscheinlich, daß die Zunahme der T_V (von 1 auf 7 Monate) von der gegenseitigen Wirkungsverstärkung antiproliferativer und lymphozytendepletierender Maßnahmen herrührt; unter der alleinigen Stoßtherapie konnte dieses Ergebnis nicht erzielt werden.

An zwei Beispielen kann in den Abb. 20 und 21 die Wirkung lymphozytendepletierender Verfahren demonstriert werden, ohne daß die Aussagefähigkeit wegen Überschneidung mit anderen Therapieformen eingeschränkt wird:

Die Leukozytenzahlen des Patienten H.M. (Abb. 20) hatten zwei Jahre vor der 8-teiligen Leukapherese serie einen Plateauwert erreicht und schwankten ziemlich konstant um 150.000/µl. Die Wachstumsgeschwindigkeit vor dem stationären Aufenthalt betrug in etwa 10,5 Monate; zwei Jahre nach dem Behandlungsintervall hat sich dieser Wert nur wenig geändert (11,5 Monate). Die

depletorische Behandlung hat bei diesem Patienten also zu keinem Proliferationsreiz geführt hat.
In ähnlicher Weise läßt sich auch Abb. 21 (Patient K.E.) deuten. Der Spontanverlauf mit langsam zunehmenden Zellzahlen wird einerseits durch intermittierende Leukapheresen nicht aufgehalten, andererseits wird ein Fortschreiten des leukämischen Prozesses durch keinen negativen Rückkoppelungsmechanismus beschleunigt.

Am Beispiel einer Patientin (P.U.) kann abschließend dargestellt werden, wie mit Zunahme der Lymphozytenproliferation der Krankheitsverlauf unbeeinflußbar bleibt (Abb. 16). Die T_V beträgt zuletzt sowohl unter zytostatischer als auch unter depletorischer Therapie 1 Monat.

6. DISKUSSION

Die technische Seite der Fragestellung brachte bei der Auswertung einige Probleme mit sich, da die Regulationsgrößen der Separationen (Zeitdauer, Fließraten, Volumina und Umdrehungszahl) eine ziemlich große Streuung zeigten und in Kombination mit individuellen Faktoren ($Leuko_V$, $Leuko_N$) gewertet, daher keine schlüssigen Folgerungen zulassen. Die Art der Durchführung der Leukapheresen orientierte sich in erster Linie am klinischen Bild. Zweitrangig war für uns der experimentelle Charakter, so daß eine entsprechende Streuung der Werte in Kauf genommen wurde.

Übereinstimmend mit anderen Arbeitsgruppen (42, 55, 71) ließ sich nachweisen, daß Lymphozytendepletionen effizienter als Granulozytendepletionen sind (44% Effizienz gegenüber 24% (n = 10) bzw. 17% (n = 7), siehe 5.1), und die Zellausbeute bei erhöhten Leukozytenzahlen für CLL größer ist als für CML ($A_{CLL} = 388{,}2 \times 10^9$, gegenüber $A_{CML_1} = 357{,}7 \times 10^9$ bzw. $A_{CML_2} = 254{,}3 \times 10^9$ Leukozyten). Nach Höcker (42) und Stacher (71) besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Ausbeutewerten bei diesen zwei Zellarten, wenn die Ausgangswerte ähnlich sind, und die Durchführung (Zeit, Fließraten) nicht variiert wird.

Zum Einen beruht das sicherlich auf unterschiedlichen Sedimentationskoeffizienten der zwei Zellformen. Da Lymphozyten leichter als Granulozyten sind, sedimentieren sie oberhalb der Granulozytenzone im Separationsring, so daß sie als erste Fraktion abgesaugt werden.

Die beiden Autoren erwägen aber auch die Möglichkeit, daß Lymphozyten aus extravasalen Speichern während der Pherese nachströmen können, und daß

Granulozyten dazu nicht befähigt sind. Sehr gut ist mit dieser Theorie zu vereinbaren, daß Milztumor und Lymphome bei serieller Anwendung der Leukapherese "wegschmelzen". Ein Nachströmen von Zellen ist aber nur möglich, wenn Lymphozyten zwischen verschiedenen Kompartimenten lymphatischer Gewebe frei und ungehindert zirkulieren können.

Curtis et al. (17) berichten über eine Beobachtung, die über die oben zitierte Aussage hinausgeht und mit der Hypothese einer B-Zell-Rezirkulationsstörung - im Sinne von Flad (26) - in Einklang gebracht werden kann. Während der ersten 4 - 6 Pheresen registrierten sie einen stärkeren Lymphozytenabfall als während der folgenden, analog dem Verhalten von Lymphozyten bei extrakorporaler Blutbestrahlung (ECIP). Ihrer Meinung nach haben einige Lymphozytenpopulationen, eventuell aufgrund von Membranveränderungen, keinen schnellen Zugang zur Zirkulation oder ihre Mobilisierung aus dem Gewebe erfolgt langsamer. Eine andere Erklärung geht davon aus, daß sich nach "Abschöpfen" einer gewissen Zellzahl ein Gleichgewichtszustand zwischen Proliferationsrate, Mobilisierbarkeit und Depletion einstellt.

Eigene Verlaufsbeobachtungen an langen Leukapheresesserien bei vier unserer Patienten (H.M., L.H., M.S., W.P.) sind wegen ungleicher Zeitdauer der einzelnen Pheresen in dieser Hinsicht nicht auswertbar.

Um die eigenen Resultate mit denen anderer Arbeitsgruppen vergleichen zu können, bezieht man die Zellausbeute (A_{CLL} = 388,2 x 10^9, A_{CML_1} = 357,7 x 10^9 und A_{CML_2} = 254,3 x 10^9) auf das Blutvolumen, das die Maschine passiert hat.

Für CLL-Patienten ergibt sich danach eine mittlere Leukozytenmenge von 6,69 x 10^{10} pro Liter Blut. Weniger erfolgreich verliefen mit dem selben Gerät (IBM) die Separationen bei Curtis et al. (17). Bei einem Durchfluß von

7,6 Liter Blut konnten in 3 - 4 Stunden (bei uns 5,8 Liter in weniger als 2 Stunden) durchschnittlich 97 x 10^9 Leukozyten gewonnen werden. Die entfernte Leukozytenmenge beläuft sich damit auf nur 1,27 x 10^{10}/Liter (≙ 19% von unserem Wert). Eine annähernd gleich gute Ausbeute erzielten hingegen Höcker und Mitarbeiter (42) mit dem Aminco-Gerät, das auch kontinuierlich vom Blut durchflossen wird. Sie separierten aus 7,6 Liter Blut 400 x 10^9 Leukozyten, das heißt 5,26 x 10^{10}/Liter. Nach den Erfahrungen von Goldfinger et al. (33) liefert das intermittierend arbeitende Haemonetics Model 30 eine mittlere Lymphozytenausbeute von 284 x 10^9. Obwohl das Durchflußvolumen mit 2,7 Liter (je 225 ml Füllvolumen nach Cremerius (16)) nach 6 Durchgängen (siehe 4.2) im Vergleich zu anderen Geräten recht klein ist, kann mit dieser Maschine die beste Separationsleistung erbracht werden: 10,5 x 10^{10} Lymphozyten/Liter behandeltes Blut. Bei exakter Arbeitsweise führt das intermittierende Verfahren also zu einer besseren Trennung der Zellen, da sich die einzelnen Fraktionen absetzen können, obwohl der Zeitaufwand gegenüber den kontinuierlich durchflossenen Maschinen größer ist.

Die Leukozytenerträge unserer CML-Patienten belaufen sich - nach Umrechnung auf die separierte Blutmenge - bei Verwendung von HÄS zur Sedimentationsbeschleunigung auf A_{CML_1} = 4,97 x 10^{10}/Liter Blut (D.V. = 7,2 Liter, Zeit = 133 min) und auf A_{CML_2} = 4,1 x 10^{10}/Liter (D.V. = 6,2 Liter, Zeit = 117 min) nach Zusatz von ACD-A.

Im Gegensatz dazu fallen die Ergebnisse der anderen Autoren (36, 56, 82) um 50% (oder mehr) niedriger aus, wenn auch die Resultate der verschiedenen Untersuchungen untereinander nicht so starke Abweichungen, wie bei den CLL-Patienten, zeigen. Da Granulozytendepletionen bei CML-Patienten bisher nur mit kontinuierlich arbeitenden Maschinen (Aminco, IBM) erfolgten, entfällt

jedoch ein Vergleich mit der bei Lymphozytendepletionen als wirksamer beurteilten Haemonetics (s.o).

In einer mit dem IBM-Gerät durchgeführten Studie von Vallejos und Mitarbeitern (82) wurde während einer 3 stündigen Pherese aus 10 Liter Blut bei intensivem Lauf (4 - 5 Separationen pro Woche) ein durchschnittlicher Ertrag von 185 x 10^9 Leukozyten ($\hat{=}$ 1,85 x 10^{10} Leukozyten/Liter) und bei intermittierendem Lauf (1 - 2 Separationen pro Woche) ein Ertrag von 101 x 10^9 Leukozyten ($\hat{=}$ 1,01 x 10^{10} Leukozyten/Liter) erzielt. Die Autoren führen den höheren Ausbeutebetrag bei intensiver Durchführung auf höhere Leukozytenausgangswerte dieser Patientengruppe zurück und deuten damit eine Selektionierung ihres Patientengutes im Hinblick auf die Behandlungsweise an.

Lowenthal et al. (56) gelang es mit der Aminco Celltrifuge^R in einer Zeit von 3 - 6 Stunden 590 x 10^9 Leukozyten abzutrennen. Bei einem Durchflußvolumen von 15 - 30 Liter ergeben sich damit Erträge von 1,97 x 10^{10} - 3,93 x 10^{10} Leukozyten/Liter.

Hadlock (36) kam mit diesem Gerät zu ähnlichen Ergebnissen, wenn auch das durchgeflossene Blutvolumen mit 8,5 Liter in fast der selben Zeitspanne (3 - 5 Stunden) niedriger gewählt wurde. Er berichtete über eine Leukozytenausbeute von 110 x 10^9 Leukozyten (mit ACD-A) und 210 x 10^9 Leukozyten (mit HÄS); das entspricht 1,29 x 10^{10} Leukozyten/Liter bzw. 2,47 x 10^{10} Leukozyten/Liter.

Wie schon von Vallejos vermutet wurde (s.o.), und wie sich auch in der Regressionsanalyse zeigt (Tab. 12 und 13, S.55), hängt die Ausbeute unter anderem auch von den Ausgangswerten der Leukozyten ($Leuko_V$) ab. Andere maßgebliche Faktoren könnten für CML die Zeit (r^2 = 67%; Tab. 13) oder, wie nach einer Veröffentlichung von Hester et al. (39), die Umdrehungszahl der Zentrifuge sein. Nach dieser Arbeit nimmt mit steigender Rotationsgeschwin-

digkeit zwar die Gesamtausbeute an Leukozyten - bei gesunden Granulozytenspendern - zu, optimale Granulozytenerträge (d.h. geringere Verunreinigung mit anderen Leukozytenpopulationen) sind jedoch nur bei niedrigen Umdrehungszahlen (580 - 720 UPM) zu erwarten. Mit durchschnittlich 635 UPM haben wir uns an dieser Empfehlung orientiert und damit bessere Leukozytenerträge erzielt, als die oben zitierten Autoren. Während Vallejos und Lowenthal mit 750 bzw. 850 - 1.000 UPM oberhalb des optimalen Bereiches separierten, ließ Hadlock die Zentrifuge bei niedrigeren Drehzahlen (400 - 650 UPM) laufen.

Aus unseren Resultaten läßt sich eine Steigerung der Zellausbeute durch technische Modifikationen der Separationen ableiten. Betrachtet man diesbezüglich die ß-Koeffizienten der Regressionsanalyse für die CLL-Gruppe, so scheint eine signifikante Zunahme der Ausbeute an lymphatischen Zellen über das Durchflußvolumen (ß = 0,44) und die WBZ-Fl.R. (ß = 0,31) möglich. Dies soll im folgenden an einem Beispiel verdeutlicht werden: Nach Zunahme einer Variablen um eine Standardabweichung (z.B. des Durchflußvolumens von 5,8 auf 7,9 Liter, siehe Tab. 6, Seite 44), steigt die Ausbeute um das Produkt vom dazugehörigen ß-Koeffizienten und der Ausbeute (also $A = 902{,}2 \times 10^9 + (902{,}2 \times 0{,}44) \times 10^9 = 1299{,}2 \times 10^9$, da $ß_{D.V.} = 0{,}44$; siehe Tab. 6 und 12 (S.55)). Allerdings gibt das Monitorsystem der Zentrifuge bei hohen Zellzahlen, wegen erhöhter Viskosität im Leukozytenschlauch, nicht die tatsächliche Fließrate wieder, was uns wiederholte Überprüfungen demonstrierten. Die wahren Werte für den Leukozytenfluß/min lagen dann unter den gemessenen. Das Durchflußvolumen wiederum ist deutlich zeitabhängig (Korrelationskoeefizient r = 0,72; siehe 5.2.1), so daß über eine Zunahme der Separationsdauer (~ 116 min) und damit des D.V. ($\bar{x}$ = 5,8 Liter) indirekt auch die Ausbeute steigt. Die Ausbeute selbst korreliert hingegen nur schwach mit der Zeit (r = 0,57;

Tab. 12). Ein hoher ß-Koeffizient von 0,63 für die Leukozytenzahl vorher ($Leuko_V$) relativiert die Feststellung dahingehend, daß die Ausbeute in erster Linie durch diese nicht manipulierbare Variable charakterisiert wird. In der CML-Gruppe kommt nur dem Faktor Zeit mit ß = 0,82 ein hoher Stellenwert im Sinne einer Ausbeutesteigerung zu (d.h. nach Zunahme der Laufzeit um 38 min (= 1 Standardabweichung) - von 126 auf 164 min - nimmt der Ausbeutebetrag von 510,5 x 10^9 auf 929,1 x 10^9 Leukozyten zu), da alle anderen Variablen individuell durch die Patienten vorgegeben sind (Tab. 13, Seite 55). Unsere Durchführungszeit war mit $\bar{x}$ = 126 Minuten kürzer bemessen als in anderen Gruppen (Lowenthal: 3 - 6 Stunden, Hadlock: 3 - 5 Stunden, Vallejos: 3 Stunden), erbrachte aber trotzdem eine höhere Zellausbeute (s.o.). Da die Patienten hinsichtlich der Leukozytenausgangswerte nicht selektiert waren (siehe Tab. 4, S. 25 u.26), liegen dem besseren Endergebnis wahrscheinlich eine Reihe von nicht erfaßten Faktoren, wie z.B. eine günstigere Abstimmung der Einflußgrößen des Separationsablaufes (Fließraten, Umdrehungszahl), zugrunde.

Wie schon von anderen Autoren beschrieben (11, 39, 84) hängt die Leukozytenausbeute u.a. auch von der Position des Leukozytenabsaugschlauches im Buffycoat ab. Die Zellzahl wird um so größer, je weiter die Erythrozytenschicht sich der Absaugöffnung nähert. Mit einer Zunahme an Leukozyten ist somit auch eine Zunahme an Erythrozyten verbunden, so daß auch der prozentuale Anteil der Erythrozyten am Konzentrat steigt. Der durchschnittliche Verlust an roten Blutkörperchen belief sich in der CLL-Patientengruppe auf 1,27 x 10^6 Erythrozyten/µl (entspricht etwa 110 ml Vollblut), in der CML-Gruppe auf 0,74 x 10^6 Erythozyten/µl (entspricht etwa 62 ml Vollblut). Der geringere Blutverlust der CML-Patienten beruht auf der Verwendung von 6%-

iger HÄS, das über eine Pseudoagglutination der Erythrozyten eine Sedimentationsbeschleunigung bewirkt. Dadurch verkürzt sich die Verweilzeit der Erythrozyten in der Absaugschicht des Buffycoat, und die durchschnittliche Zahl an Erythrozyten/Volumeneinheit in diesem Bereich sinkt. Aufgrund dessen werden weniger Erythrozyten mit den zu entfernenden Zellen abgesaugt. Woods und Mitarbeiter (86) ermittelten bei Zellseparationen ohne HÄS eine Erythrozytenreduktion, die 120 ml eines normalen Erythrozytenkonzentrates (bzw. ungefähr 300 ml Vollblut) entspricht. Mit HÄS beobachteten sie jedoch nur eine Verminderung um 30 ml eines Erythrozytenkonzentrates (≙ 75 ml Vollblut). In einer anderen Unteruchung (11) geht man von einem Verlust von roten Blutzellen entsprechend 75- 150 ml Vollblut bei Granulozytendepletionen (ohne HÄS!) aus.

Aufgrund des verhältnismäßig geringen Blutverlustes bestand nur bei einer Patientin (E.G.), wegen bekannter autoimmunhämolytischer Anämie, die Notwendigkeit zur Erythrozytensubstitution. Die Leukapheresebehandlung hat also die bei einigen Patienten bestehende krankheitsbedingte Anämie nicht verstärkt, und somit keinen ungünstigen Einfluß auf die Hämatopoese im Mark ausgeübt. In der CLL-Gruppe trat keine Verminderung des Hb-Gehaltes auf; die 5%-ige Abnahme des Hämatokrits kann mit der Lymphozytendepletion (33%-ige Reduktion) erklärt werden. Analoges läßt sich auch für die Blutparameter der CML-Gruppe ableiten; eine geringere Leukozytenreduktion (28%) bedingte durch den niedrigeren Erythrozytenverlust (s.o.) einen nur 2%-igen Hämatokritabfall. Flüssigkeitssubstitution (mit 0,9%-iger NaCl) bzw. Volumensubstitution (mit Hydroxyäthylstärke oder ACD-A) im Verlauf der Leukapheresen dürften auf die bis zu 3 Tage später erhobenen Laborwerte keinen Einfluß mehr ausgeübt haben (siehe 4.4.1 und 4.4.2).

Eine methodische Modifikation zur Steigerung der Zellausbeute ist bei Granulozytendepletionen (CML-Patienten) durch Substitution mit Plasmaersatzmitteln gegeben. Hochmolekulare Plasmaersatzmittel (vor allem HÄS, Dextran 100 bzw. 150 und Gelatine) wirken über eine Pseudoagglutination der Erythrozyten selektiv sedimentationsbeschleunigend (s.o.). Neben einer Abnahme der Überlappungszone zwischen Erythrozytenschicht und Granulozyten bildet sich der Buffycoat schneller, ist breiter und kann schneller entfernt werden. Nach Kretschmers (51) Erfahrungen in der Transfusionsmedizin kann er dann bis zu 40% der Granulozyten enthalten, so daß sich die Granulozytenerträge nahezu verdoppeln. Lowenthal et al. (57) überprüften die Wirkung von Sedimentationsmitteln bei CML-Patienten und erzielten durch Zusatz von Dextran 150 ein Anwachsen der Leukozytenerträge um 50%.

Ein Vergleich der Ausbeutewerte in bezug auf unterschiedliche Plasmaersatzmittel ist in unserer Untersuchung nur bedingt möglich, da HÄS und ACD-A verschiedenen Patienten substituiert wurde (siehe 4.4.2). Folgende Gegenüberstellung kann deshalb nur als Orientierung gelten: Verwendung von ACD-A führte zu einer Ausbeute von 4,1 x 10^{10} Leukozyten/Liter Blut, während mit HÄS 4,97 x 10^{10} Leukozyten/Liter Blut gewonnen wurden. Der Unterschied zwischen diesen beiden Werten beträgt 21%.

Der Sedimentationseffekt ist dosis- und zeitabhängig und tritt bei HÄS schneller ein als bei Dextran 100. Er nimmt infolge der abnehmenden Blutverdünnung durch Antikoagulans im Verlauf der Leukapherese (siehe Seite 33) zu. Im allgemeinen wird HÄS den anderen Plasmaersatzmitteln vorgezogen, da über Komplikationen bisher wenig bekannt ist. Es soll keine antigene Wirkung besitzen und nicht chronisch retiniert werden (78). Leberfunktionstörungen oder hämatologische Veränderungen wurden nicht beobachtet (55). Der einzige Nachteil ist in einer Minderung der Retikulozyten zu sehen.

Die Zeitabhängigkeit der Wirkung des Plasmaersatzmittels (51) kann mit eigenen Ergebnissen bestätigt werden, wenn auch die Fallzahl (n = 4) recht klein ist. So bedingte eine Steigerung der Separationsdauer von 104 auf 193 Minuten (1,8 fach) bzw. des D.V. von 6,5 auf 8,3 Liter (1,3 fach) eine Zunahme der Ausbeute von 113,3 x 10^9 auf 778,4 x 10^9 Leukozyten (6,8 fach), wenn 6%-ige HÄS substituiert wird. Die Ausbeutewerte sind in dieser Patientengruppe also sowohl direkt (r = 0,82; Tab. 13, S.55) als auch indirekt, über den Sedimentationseffekt, von der Zeit abhängig.

Eine in der Transfusionsmedizin übliche Spenderkonditionierung mit Kortison und seinen Derivaten führt zu einer Leukozytenstimulation (85). Dabei werden vorwiegend Granulozyten aus dem marginalen (d.h. randständigen) Granulozytenspeicher ausgeschwemmt, und eine Abwanderung von peripheren Granulozyten in diesen Pool verhindert (51). Die Knochenmarkreserve in Form von jugendlichen oder unreifen Leukozyten wird mit der üblichen Dosierung nicht mobilisiert. Bei gesunden Menschen verursacht Prämedikation mit Kortison eine vorübergehende Lymphozytendepletion, vor allem der T-Zellen. Die Lymphozytopenie ist Ausdruck einer Umverteilung der Lymphozyten aus der Blutbahn in parenchymatöse Organe (25, 89). Der umgekehrte Vorgang spielt sich bei der Applikation von Steroiden bei CLL-Patienten ab. Die resultierende Lymphozytose persistiert jedoch nur für 2 - 3 Wochen, so daß sich eine Kombination mit der Leukapheresebehandlung nur bei optimaler zeitlicher Abstimmung lohnt, das heißt, wenn zum Zeitpunkt der Zytapherese eine maximale Auschwemmung der Lymphozyten und damit erhöhte Ausbeute erzielt wird. Zu bedenken sind jedoch die Risiken einer Kortikosteroidtherapie (erhöhtes Infektionsrisiko, Osteoporosen, Thrombosen mit Gefahr von Lungenembolie, Ulkusperforation, usw. (4)).

Die Effizienz, ein Maß für die Fähigkeit der Maschine unter bestimmten Bedingungen (Zeit, G.Fl.R., usw.) Zellen (hier: Leukozyten) aus dem durchgeflossenen Blutvolumen zu entfernen, beläuft sich pro Lauf bei Patienten mit Lymphadenose auf 44%. Bei Patienten mit Myelose, denen HÄS zugeführt wurde, beträgt der Wert 24%, bei Verwendung von ACD-A 17%. Dabei arbeitet die Maschine um so effizienter, je niedriger die Ausgangswerte sind. Dieser Zusammenhang erklärt auch die niedrigeren Effizienzen der CML-Patienten, bei denen höhere Durchschnittswerte der Leukozytenausgangswerte vorlagen (Tab. 7, S. 45).

Stellt man diese Resultate den Effizienzberechnungen anderer Autoren gegenüber, so zeigen sich zum Teil erhebliche Unterschiede. Mit dem Aminco-Zellseparator ergeben sich bei Lymphozytendepletionen Effizienzen um 24% (15), während man mit dem IBM-Gerät zu Werten zwischen 30% (17) und 68% (34) gelangt. Wir liegen mit 44% Effizienz genau zwischen diesen Zahlenwerten, so daß noch eine Steigerung - z.B. über die Ausbeute - möglich erscheint. Granulozytenseparationen liefern auf der Aminco Effizienzen von 27% (84) bis 32% (36, mit HÄS; 13% mit ACD) und auf dem Zellseparator von IBM von 30% (Wheeler, 84) bis 39% (Buckner, 11). Die im Vergleich zu uns etwas besseren Ergebnisse von Wheeler und Buckner sind auf geringere periphere Leukozytenwerte zu Beginn und am Ende einer Separation zurückzuführen. Buckners Zahlenwerte sind zudem nicht direkt mit denen der anderen Untersucher (und damit auch nicht mit unseren) vergleichbar, da er seiner Effizienzberechnung eine andere Formel zugrunde legte. In der Veröffentlichung von Vallejos (82) werden mit der IBM-Zentrifuge bei intermittierendem Lauf 33%, bei intensiver Durchführung (siehe S. 87) 42% Effizienz beschrieben. Dieser Unterschied beruht nach den Daten des Autors auf höheren Granulozytenerträgen bei inten-

siver Leukapheresedurchführung, obwohl auch die Leukozyten-Vorherwerte über denen der anderen Patientengruppe lagen (s.o.).
Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß unabhängig vom Gerätetyp bei Lymphozytendepletionen größere Effizienzen als bei Granulozytendepletionen zu erwarten sind. Bei einer Gegenüberstellung der beiden kontinuierlich separierenden Maschinen erweist sich der IBM-Zellseparator der Aminco Celltrifuge^{R} bezüglich Ausbeute und Effizienz überlegen. Endgültige Aussagen über abhängige Variablen der Ausbeute und Effektivität aller 3 Separatoren (Aminco, Haemonetics, IBM) sind jedoch nur von einer kontrollierten Studie unter standardisierten Bedingungen zu erwarten.

Die Frage nach der klinischen Bedeutung der depletorischen Behandlungsform wurde an Hand der Veränderungen von Laborbefunden, der Wachstumsgeschwindigkeit der Blutlymphozyten und der klinischen Symptomatologie untersucht.
Eine signifikante Änderung der Laborwerte trat nur für die Leukozyten ein: pro Lauf beträgt die Leukozytenreduktion in der Gruppe mit lymphatischer Leukämie 34% und in der Gruppe mit myeloischer Leukämie 28%. Höher liegen die Zahlenwerte, wenn der Zellrückgang für jede Leukapherese serie (siehe 5.4.1) errechnet wird: 59% (Variationsbreite 22 - 88%) in der ersten (CLL) und 52% (Variationsbreite 27 - 87%) in der zweiten Gruppe (CML). Dabei wurde der zeitliche Abstand der Leukapheresen nicht berücksichtigt.
Andere Gruppen kommen bei der CLL auf eine prozentuale Leukozytenabnahme zwischen 45% (33, Haemonetics) und 77% (15, Aminco) pro Serie. Bei der CML schwanken die Angaben zwischen 16,5% (11, IBM) und 33% (41, Aminco) pro Lauf bzw. zwischen 52% (36, Aminco) und 68% (56, Aminco) pro Serie. Vallejos (82, IBM) unterscheidet zwischen intermittierender (70%-ige Reduktion) und

intensiver Leukapheresebehandlung (80%-ige Reduktion).
Unsere eigenen Resultate müssen unter der Einschränkung beurteilt werden, daß die Anzahl der Patienten und vor allem der Leukapheresebehandlungen pro Patient im Vergleich mit den soeben zitierten Untersuchungen klein ist. Während wir nur ungefähr 3 Depletionen pro Patient durchgeführt haben, erwähnt Vallejos 83 bei intermittierender und 21 bei intensiver Separation. Damit liegen seine Nachherwerte auf einem niedrigeren Niveau, und die prozentuale Änderung der Leukozyten muß höher ausfallen.
Im Gegensatz zu unserer Untersuchung (siehe 5.4.1) kann Curtis (17) bei seinen Patienten fast durchwegs einen Anstieg des Hkt und sogar eine Abnahme der KM-Infiltration von durchschnittlich 11% feststellen. Wir haben bei unseren Patienten wiederholte Markpunktionen nicht durchgeführt, da sich keine therapeutischen Konsequenzen ergeben hätten.

In Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der pathogenetischen Faktoren Proliferation und Akkumulation können Symptomenkonstellation und Prognose bei der chronischen lymphatischen Leukämie sehr variabel sein. Die Proliferationsrate des pathologischen Zellklons ist mangels Rückkoppelung (Hemmung der Lymphopoese) auf das 10 - 15-fache gesteigert, liegt aber noch im physiologischen Normalbereich des Kleinkindes, sowie den Raten, die bei schweren Infektionen auftreten (siehe 1.1). Zur ungehemmten Expansion mit exponentiellem Wachstum dieser Population (und der übrigen kleinzelligen malignen Lymphome) kommt es erst dann, wenn die Abbaumechanismen dekompensieren. Im allgemeinen überwiegt bei der CLL die Akkumulation, so daß der Leukapheresebehandlung ein Stellenwert im Behandlungsplan dieser Patienten zukommt.

Die asymptomatische "benigne" Form der CLL zeigt ein zeitweiliges Ansteigen der Leukozyten mit anschließender Plateauphase und eventuellen Fluktuationen um einen Mittelwert, was noch einen Rest von Regelmechanismus wiederspiegelt (Abb. 4, 18). Die Lymphozytenproliferation der 5 Patienten (L.H., M.S., A.S., K.E., H.M.), die ausschließlich oder vorübergehend nur depletorisch behandelt wurden, wurde weder beschleunigt noch verlangsamt. Die Methode erwies sich immer dann als klinisch effektiv, wenn die pathologischen Zellen schneller entfernt werden konnten, als sie gebildet wurden. Somit ließ sich nur weitere Akkumulation von Leukozyten und deren Komplikationen (Ausbildung von leukämischen Thromben in Milz, Retina und anderen Organen) verhindern.
Bei gelegentlicher serieller Zytapheresebehandlung, wie sie bei diesen Patienten - K.B. 4x, R.H. 3x, K.E. 2x - durchgeführt wurde, und nur langsam akkumulierenden Lymphozyten, also von vorneherein niedriger T_V, kann der Beginn einer nebenwirkungsreicheren zytostatischen Therapie (Immunosuppression, Knochenmarkhemmung, Hyperurikämie usw.) hinausgeschoben werden (Abb. 11, 15, 21). Auch bei klinisch nicht effizienten, intensiven Leukapherese serien kann man diese noch als Einstieg für eine Chemotherapie betrachten - wie bei L.H., O.P., W.P. - da die Durchführung einer solchen Therapie nach Eliminierung großer Zellmengen erleichert wird; analog dem Verhalten solider Malignome nach Entfernung großer Tumormassen (13, 56).
Die aggressive Verlaufsform der CLL (Typ II) zeichnet sich durch stetig zunehmende Zellzahl und progrediente Verschlechterung des Allgemeinbefundes aus. Die Anamnese ist meistens recht kurz und die Überlebenszeit läßt sich durch keine therapeutische Intervention verlängern. Erkenntlich wird dies an der Steigerung der Wachtumsgeschwindigkeit maligner lymphatischer Zellpopulationen, d.h. Zellverdoppelung (T_V bei CLL durchschnittlich 8 Monate und mehr, siehe 1.1), die negativ mit der Lebenserwartung der Patienten korre-

liert. Selbst Entfernung großer Zellmengen, wie es mit der Leukapheresebehandlung möglich ist, konnte an der Prognose von 3 unserer Patientinnen nichts ändern (B.F., E.G., E.D.), da die T_V nach den Depletionen nicht abnahm (Abb. 5, 7, 9), sondern präfinal schließlich bei 1, 1/2 bzw. 1 1/2 Monaten lag.

Gegenüber anderen Therapieverfahren muß hervorgehoben werden, daß die Leukapherese keinen Proliferationsreiz auf die Lymphopoese auszuüben scheint, und damit die Zellverdoppelung auch nicht beschleunigt wird. Nach einer Inaugural-Dissertation (38) können ECIB, Milzbestrahlung und auch Leukeranmedikation einen Lymphozytenanstieg induzieren, so daß sich die Überlebenszeit der Patienten durch die Therapie verkürzt. Da bei den zuletzt genannten Verfahren die Lymphozyten nicht in toto entfernt werden, wie bei der Leukapherese, könnte man eine Stimulation der Zellneubildung auf Freisetzung von Mediatoren oder anderen Faktoren aus zerfallenen Zellen zurückführen.

Nach zunächst jahrelangem asymptomatischem Krankheitsverlauf kann Typ I in Typ II übergehen, was entweder eine gesteigerte Proliferationsrate reflektiert, oder einer zunehmenden Störung des Zellabbaues mit wenig oder überhaupt keiner Änderung der Produktionsrate gleichkommt (Abb. 10, 11, 12, 16). In einigen Fällen können dann selbst kombinierte lymphozytendepletierende Verfahren, wie perkutane Milz-LK-Bestrahlung und Leukapherese (Abb. 10, Patient E.K.) oder Prednisontherapie und Leukapherese (Abb. 11, Patient K.B.), mit der Zellneubildung nicht mehr Schritt halten.

Die Bedeutung der Leukapherese im Rahmen der CLL-Therapie läßt sich einschätzen, wenn man therapeutisches Vorgehen, entsprechend des pathogenetischen Angriffspunktes Proliferation oder Akkumulation, auf 2 Therapieprinzipien reduziert: depletorische Verfahren und zytostatische Therapie.

Diese aus didaktischen Gründen getroffene Unterscheidung zwischen den zwei Behandlungsprinzipien berücksichtigt jedoch nicht, daß auch die Chemotherapie durch Zerstörung der Lymphozyten depletorisch wirkt.

Lymphozytendepletierende Verfahren werden bei Überwiegen der Akkumulationskomponente eingesetzt. Dabei nutzt man die Rezirkulationsfähigkeit der Lymphozyten durch Lymphknoten, Milz, Leber und Knochenmark und ihre besondere Strahlensensibilität aus. Da diese Behandlungsformen die geringsten Nebenwirkungen auf die hämatopoetischen Zellsysteme zeigen, wird ihnen heute der Vorrang eingeräumt. Das Immunsystem wird während einer Bestrahlung oder Separation nicht supprimiert (im Gegensatz zu den Zytostatika); im nachhinein ist durch Anreicherung normaler immunkompetenter Zellen gegenüber alterierten Zellen und Aktivitätssteigerung eine Verbesserung der Immunitätslage möglich. Zu den rein lymphozytendepletierenden Maßnahmen wird neben der Leukapherese auch die extrakorporale Blutbestrahlung gerechnet.

Extrakorporale Blutbestrahlung (ECIB):

-- Zerstörung aller Lymphozyten, die in einem extrakorporalen Kreislauf einer ionisierenden Strahlenquelle ausgesetzt werden (im Gegensatz dazu wird bei der Leukapherese nur ein Teil der Lymphozyten, die die Zentrifuge durchlaufen, eliminiert)
-- mindestens 4 Blutvolumina - also mehr als bei der Leukapherese - müssen das Gerät passieren (73)
-- Verminderung von Leukozytose und Organomegalie sowie Zunahme von Thrombozyten und Erythrozyten nach Abschluß der Behandlung
-- temporäres Absinken von Thrombo- und Erythrozyten und reversilbe aplastische Anämien während der Bestrahlung (5).

Der Therapieerfolg der ECIB (Steigerung von Erythro- und Thrombopoese) wird von der Leukapherese durch geringeren Zeitaufwand (geringere Belastung für

den Patienten) und bessere Verträglichkeit aufgewogen. Da die Zellen bei einer Zytapherese unzerstört eliminiert werden, bleiben Komplikationen, wie Harnsäureanstieg und Reaktion auf toxische Zerfallsprodukte aus. Deshalb wäre der Zellseparation bei älteren Menschen, zu denen die CLL-Patienten zwangsläufig zählen (siehe 3.1), mit eingeschränkter Nierenfunktion der Vorrang zu geben.

Perkutane Milz-LK-Bestrahlung:

— vorwiegend depletorische Wirkung durch Zerstörung der Lymphozyten, aber auch antiproliferativer Effekt auf Milzfollikel; darüberhinausgehend durch Mobilisierung von Lymphozyten Verminderung der lymphatischen Infiltration anderer Organe, vor allem von Knochenmark und Leber

— Ansprechen sämtlicher hämatologischer Parameter, insbesondere Steigerung der Erythropoese (73)

— keine Nebenwirkungen bisher bekannt

— Remissionsdauer nach Begemann (5) von durchschnittlich 10 Monaten.

Ein besserer Therapieeffekt und längere Remissionsdauer sind gegenüber der Leukapherese hervorzuheben. Die Bestrahlung erscheint vor allem dann als sinnvoll, wenn gleichzeitig eine depletorische und antiproliferative Wirkung, z.B. bei splenomegalen Verlaufsformen der CLL, erwünscht ist.

Zytostatika sind die Mittel der Wahl, wenn die proliferative Komponente ganz im Vordergrund steht, die tägliche Neubildungsrate über 500 Lymphozyten/µl Blut liegt (74). Von Bedeutung sind heute nur noch Alkylantien (und Steroide), da ihnen neben der proliferationshemmenden Wirkung auch eine Elimination der langlebigen, ruhenden G_o-Lymphozyten zugeschrieben wird (siehe

1.1). Die meisten dieser Medikamente wirken jedoch durch Verminderung der T-Lymphozyten immunosuppressiv und dehnen den krankheitsbedingten humoralen Defekt damit auch auf das zelluläre Immunsystem aus (3).

Über die Eliminierungsrate von T-Lymphozyten mit dem Buffycoat bei der Leukapherese können keine genauen Angaben gemacht werden, da eine quantitative Bestimmung des prozentualen Anteiles nur immunologisch durchgeführt werden kann. Indirekte Angaben sind jedoch für 12 CLL-Patienten über den relativen Anteil funktionstüchtiger T-Zellen, die den Schaferythrozytenrezeptor (E-R) ausgebildet haben, zu erhalten (siehe Tab. 5, S.38). Wie Wright et al. (87) in einer Veröffentlichung darlegen, wird bei Normalpersonen die höchste T-Lymphozytenkonzentration in der Übergangszone Plasma/Buffycoat angetroffen. Da wir mit der Absaugöffnung immer sehr weit in den Buffycoat hineinreichten und diesen Bereich nie ganz abgesaugt haben, dürfte ein bedeutender T-Zellverlust nur bei gering erhöhten Lymphozytenwerten und entsprechend schmaler Leukozytenzone aufgetreten sein.

Chlorambucil

-- Rückgang von Leukozytose sowie LK- und Milzschwellung mit einer 14-tägigen Latenz
-- Wirksamkeit erst nach 4 wöchiger Medikation beurteilbar
-- meist reversible knochenmarkdepressorische Wirkung auf rotes BB und Thrombozyten.

Die Vorteile der Leukapherese sind demgegenüber in schnellerem Wirkungseintritt - bei bestimmten Verlaufsformen - und keiner Hemmung der Knochenmarkfunktion zu sehen.

Cyclophosphamid

-- fragliche therapeutische Beeinflussung von Splenomegalie und LK-Schwellung

-- bei Dauermedikation depressorische Wirkung auf Granulopoese mit Zunahme der Infektionsgefährdung.

Da ein Rückgang von LK- und Milzvergrößerung mit der Leukapherese ebenso gut zu erreichen ist, die Infektionsbereitschaft hingegen nicht verstärkt wird, ist die Leukapheresebehandlung diesem Zytostatikum vorzuziehen.

Kortikosteroide

-- Verkleinerung von Milz und LK bei gleichzeitiger Zunahme der Blutlymphozyten durch Umverteilung dieser Zellen

-- keine dauerhaften "Remissionen" mit Monotherapie erreichbar - bei Kombination mit Leukapherese jedoch zusätzlich Entfernung der mobilisierten Zellen aus dem Kreislauf (s. Seite 92)

-- toxische Wirkung auf reife Lymphozyten und Blockierung der Lymphopoese durch hohe Steroiddosen.

Angesichts der Nebenwirkungen einer Prednisontherapie scheint nur eine zeitlich begrenzte Kombination mit der Leukapherese und die Anwendung bei bestimmten Indikationsstellungen, wie hämolytische Anämie und aplastische Phasen der CLL, sinnvoll.

Intervall-Stoßtherapie mit Chlorambucil und Prednison

-- bessere Endergebnisse und geringere Knochenmarkschädigung als bei Monotherepie mit Chlorambucil

-- Remissionen in wenigen Fällen bis zu 30 Monaten (73).

Für die zytostatische Therapie spricht allgemein die einfachere Handhabung

und die längere Remissionsdauer, während die depletorische Behandlungsform mit dem Zellseparator nebenwirkungsfrei ist und meist eine schnellere Symptomenrückbildung garantiert.

Behandlungsprinzip der chronischen lymphatischen Leukämie ist heute eine stadiengerechte Kombination therapeutischer Verfahren unter Ausnutzung der ihnen eigenen Wirkungskomponente. Das läßt auch alternierend angewendete depletorische und zytostatische Maßnahmen zu. Trotz aller Therapiemaßnahmen ist die Dauer erreichbarer Remissionen meist kürzer als ein Jahr. Sie beträgt nach Theml (74) für langsam akkumulierende Verläufe 10 Monate, für rasch akkumulierende Verläufe 4 Monate.

Das Behandlungsziel für Patienten in der chronischen Phase der CML besteht darin, einen symptomenfreien (bzw. symptomenarmen) Zustand so lange es geht aufrecht zu erhalten, wenn möglich ohne Beeinträchtigung von Seiten der Therapie. Da eine Verschlechterung des klinischen Bildes - im Gegensatz zur CLL - parallel zur Leukozytenzahl im peripheren Blut verläuft, erscheint der depletorische Therapieansatz zunächst vielversprechend.
In der Anfangsphase der Krankheit mit noch gut erhaltener Erythro- und Thrombopoese kann durch periodische Leukapheresen die Leukozytose immer wieder reduziert werden. Hinzu kommt, daß der Zeitpunkt einer medikamentösen Therapie hinausgeschoben wird, und auf lange Sicht eventuell Zytostatika eingespart werden können. Eine Splenomegalie ist unter dieser Behandlung durchaus rückbildungsfähig, wie sich bei einem unserer Patienten (J.M.) zeigte. Entscheidend sind Häufigkeit und Anwendungsdauer der Separationen. Gegenüber anderen Gruppen (42, 56, 82) die einen Behandlungsversuch von

4 - 5 Depletionen pro Woche über einen Zeitraum von 3 - 4 Wochen propagierten, haben wir meist schon nach wenigen Zellseparationen mit medikamentöser Therapie begonnen. Eine Langzeitbehandlung erwies sich immer dann unzumutbar, wenn die Rekrutierung pathologischer Zellen schneller erfolgte als mit dieser physikalischen Methode entfernt werden konnte (Patient P.K.).
Eine Dauerbehandlung bzw. intermittierende Behandlung scheint bei Patienten mit zyklischen Oszillationen der Granulozyten zumindest im Frühstadium gerechtfertigt zu sein. Gatti (32) berichtet von einer Patientin, bei der die Leukozytose 5 Jahre lang nur durch Leukapherese unter Kontrolle gehalten werden konnte. Nach pathophysiologischen Erkenntnissen ist im Blut und Knochenmark vieler Patienten die Zahl der "colony-forming-cells" und Stammzellen, die sich fast alle von einer transformierten Vorläuferzelle ableiten, stark erhöht (siehe 2.). Durch selektives Entfernen dieser Stammzellen mit der leichtesten Buffycoatfraktion könnte in dem Intervall zwischen 2 Leukapheresen das Anwachsen von Leukozyten verringert werden. Die Möglichkeit, Stammzellen aus dem Blut von CML-Patienten entfernen zu können, ist nicht nur Theorie, sondern wird durch eine interessante Beobachtung von Lowenthal (55) und anderen (46, 82) untermauert. Bei einigen ihrer Patienten nahm nach längerer Leukapheresеserie Leukozytenzahl und Milzgröße nach Abschluß der Depletionstherapie weiterhin ab. Ein Teil dieser Patienten erhielt anschließend zytostatische Therapie, der Rest blieb unbehandelt, so daß der beobachtete Effekt der Leukapherese zugeschrieben wurde.
Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung hat die Zellseparation ihre Berechtigung, wenn man Patienten eine schnellere Erleichterung von ihren Symptomen verschaffen will, als es mit konventionellen Mitteln möglich ist - das heißt, in dem Zeitintervall, bevor die Chemotherapie zu wirken beginnt. Dazu zählen Symptome wie Hyperviskosität, extreme Thrombozytose oder eine

schmerzhafte Splenomegalie. Andere Indikationen stellen die Notfallbehandlung von Patienten mit akuter zerebraler Leukostase oder die Entfernung von unreifen Zellen im beginnenden Blastenschub dar, um eine pulmo-vaskuläre Leukostase zu verhindern.
Eine intensive Leukapherese kann auch als Initialtherapie, wie bei 3 unserer Patienten (M.O., J.M., E.H.) zur Chemotherapie überleiten. Die Vorteile sind in einer niedrigeren Medikamentendosis und besserem Ansprechen auf Zytostatika zu sehen. Als Domäne der Leukapherese kann man den Einsatz bei Gefahr von extem hohen Serum-Harnsäurespiegeln prädisponierter Patienten unter Chemotherapie betrachten. Die temporäre Behandlung schwangerer CML-Patientinnen mit Zellseparationen stellt im ersten Trimester der Schwangerschaft, also während der Organogenese des Feten, sogar die einzige Alternative zur medikamentösen Therapie dar. Chemotherapeutika und Bestrahlung sind in dieser Phase potentiell teratogen oder können Mutationen auslösen (20), so daß man diese Maßnahmen so lange wie möglich hinauszögert. Positiv bewerten Caplan et al. (13) auch, daß durch Leukozyten- und Thrombozytenreduktion dem erhöhten, kranheitsbedingten Thrombose- und Blutungsrisiko bei ihrer Patientin vorgebeugt werden konnte.

Wie schon erwähnt, ist das Ausmaß der Leukozytenreduktion im Blut ein guter Hinweis, ob die initiierte Therapie bei CML-Patienten erfolgreich ist oder nicht. Medikamentös (seltener stahlentherapeutisch) induzierte Voll- oder Teilremissionen des peripheren BB mit Rückkehr der Leukozytenzahlen zu "Normalwerten" (5.000 - 20.000/µl) sind jedoch nicht mit einer wirklichen hämatologischen Remission gleichzusetzen und von kurzer Dauer. Unbeeinflußt bleibt die Durchsetzung des Knochenmarks mit leukämischen Zellen, so daß die Remissionsdauer durch die Proliferationsrate limitiert wird. Obwohl keine

Remissionen bei der Zelleliminierung mit dem Zellseparator erreicht werden, stellt diese Methode eine echte Alternative zu Chemo- und Strahlentherapie dar, die man aufgreifen sollte und deren Effektivität am BB leicht ablesbar ist.

Die folgende Übersicht bietet eine Zusammenstellung der üblichen Therapieverfahren und deren Indikationsstellung. Im Hinblick auf die nahezu nebenwirkungsfreie Depletionsbehandlung - der man zumindest vorübergehend den Vorzug geben sollte - wird auf Beeinflußbarkeit des leukämischen Prozesses und mögliche Komplikationen hingewiesen:

Die konventionelle CML-Therapie der chronischen Phase wird mit alkylierenden (Busulfan) oder DNS-syntheseinhibierenden (Hydroxyurea) Chemotherapeutika durchgeführt.

Busulfan

-- exponentieller Leukozytenabfall mit 2 - 3 wöchiger Verzögerung nach Therapiebeginn
-- toxische Wirkung vor allem auf Erythropoese kann bis zu 3 Wochen nach dem Applikationszeitraum anhalten
-- Teil- oder Vollremission des peripheren BB
-- bei Langzeittherapie Gefahr der Fibrosierung von Lunge und/oder Knochenmark mit konsekutiver Markaplasie und Panzytopenie des peripheren Blutes.

Die Zytostatikatherapie ist mit sicherem Wirkungseintritt verbunden, wobei es sogar zu Remissionen des peripheren Blutes kommen kann. Da diese Behandlung jedoch auch nur symptomatisch ausgerichtet ist, eine Ausschwemmung von unreifen Zellelementen, die Blastenkrise, aber nicht unterdrückt wird, erscheint eine Langzeitbehandlung mit dem Zellseparator komplikationsloser als eine Zytostatikamedikation.

Hydroxyurea

-- schneller und zuverlässiger Wirkungseintritt von Leukozyten- und Thrombozytenreduktion

-- tägliche Aufrechterhaltungstherapie nötig, um Zellzahlen auf bestimmten Niveau halten zu können.

Für die Domäne dieses Chemotherapeutikums - die akzelerierte Phase und den lymphoiden Blastenschub - liegen noch keine Untersuchungen darüber vor, ob durch Kombination mit häufigen Leukapheresen eine Remission induziert werden kann. Da aggressive zytostatische Therapie im Blastenschub selten zur Remissionsinduktion führt, sollte zumindest ein Therapieversuch in dieser Richtung gewagt werden.

Milzbestrahlung

-- Reduktion von Leukozytose und Splenomegalie für die Dauer von wenigen Monaten

-- Therapie bei Verdacht auf Beginn der blastischen Transformation in der Milz.

Im Vergleich mit der Leukapherese ist eine Beeinflussung der Blutparameter und Prognose nach Milzbestrahlung nicht günstiger. Nach mehreren Bestrahlungsserien kann die Milz sogar refraktär gegenüber dieser Behandlungsform werden, so daß es zu keiner Leukozytenabnahme mehr kommt. In diesem Punkte ist die Milzbestrahlung also der Leukapherese unterlegen.

Abschließend läßt sich feststellen, daß mit Leukapheresen bei den meisten Patienten zeitlich begrenzte Therapieerfolge ohne Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen möglich sind. Die Akkumulation pathologischer Zellen, wie sie an Leukozytose und Organinfiltration erkenntlich ist, läßt sich vorübergehend immer wieder vermindern, eine völlige Normalisierung der Leukozytenwerte wurde aber nicht erreicht. Fehlender Anstieg hämatologischer Werte, wie des Hb um mindestens 2 g/100 ml auf 12 g/100 ml und der Thrombozyten um mindestens 50.000/µl, macht deutlich, daß Zellseparationen bei chronischen Leukämien nur symptomatische und palliative Maßnahmen darstellen. Remissionsinduktionen oder gar dauerhafte Remissionen sind, wie mit den übrigen Therapieformen, nicht zu erwarten, da der alterierte Zellklon nicht sicher zum Verschwinden gebracht werden kann. Da die Unbeeinflußbarkeit wesentlicher Krankheitsparameter früher oder später immer eine Kombination mit anderen Maßnahmen erfordert, erscheint eine kritische klinische Indikationsstellung für eine individuelle Behandlung dieser Patientengruppen unerläßlich.

Es bleibt zu hoffen, daß in der Zukunft bessere Therapieansätze gefunden werden, so daß den Patienten mit chronischen Leukämien wirkliche Heilungschancen versprochen werden können.

Die zunächst optimistischen Vorstellungen in den 70-iger Jahren über die Verwendungsmöglichkeiten des Zellseparators bei chronischen Leukämien haben sich somit nicht erfüllt. Deshalb sollte man den therapeutischen Einsatz auf ganz bestimmte Problemstellungen konzentrieren:

-- als intensive, kurzfristige Initialbehandlung bei neu entdeckter Erkrankung (36, 56)

-- auf Hyperviskositätsprobleme, insbesondere drohende zerebrale Leukostase, in dem Zeitintervall bevor die Chemotherapie zu wirken beginnt (1, 7, 53)
-- nach Resistenzentwicklung gegenüber Zytostatika bei chronischen und auch akuten Leukosen (41, 56, 83)
-- während der Schwangerschaft, wenn Zytostatika, vor allem während der ersten drei Monate, gemieden werden müssen (13, 56)
-- bei Gefahr von Hyperurikämie prädisponierter Patienten unter Chemo- oder Strahlentherapie (56).

Darüber hinausgehende klinische Einsatzmöglichkeiten dieses Gerätes, mit besserem therapeutischen Effekt, bietet die Plasma- und Eryapheresebehandlung. Das Anwendungsspektrum reicht hierbei von Intoxikationen, Hyperviskositätssyndromen (63), neurologischen Erkrankungen (58), über die Austauschtransfusion bei Hämoglobinopathien (47), bis zur Gewinnung autologer Blutkonserven vor Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation (37, 69).

7. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 23 Leukämiepatienten des Städtischen Krankenhauses München Schwabing wurden mit dem IBM-Zellseparator 2997 insgesamt 111 Leukapheresen zur Reduktion erhöhter Leukozytenwerte durchgeführt. Wenn sich nur eine langsame Akkumulation der Zellen zeigte, wurde die Leukapheresebehandlung als intermittierendes Verfahren eingesetzt, als mehr oder weniger intensive Initialbehandlung hingegen, um vor Einleitung einer Chemotherapie oder Strahlenbehandlung niedrige Ausgangswerte zu schaffen. Dabei erwiesen sich Lymphozytendepletionen effizienter als Granulozytendepletionen. Vierundzwanzig Zellseparationen erbrachten mit einer 44%-igen Effizienz bei 18 Patienten mit B- und T-Zell-Lymphomen (chronische lymphatische Leukämie, Prolymphozytenleukämie bzw. Immunozytom) eine mittlere Zellausbeute von 388,2 x 10^9 Leukozyten. Bei 4 Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) betrug die durchschnittliche Leukozytenausbeute nach Zusatz von Hydroxyäthylstärke 357,7 x 10^9 Zellen. Die 10 Separationen dieser Patienten verliefen mit einer Effizienz von 24,2%. Sieben Leukapheresen eines anderen CML-Patienten erfolgten nach Verwendung von ACD-A mit 17,3% Effizienz und einer Ausbeute von 254,3 x 10^9 Leukozyten. Die Leukozytose konnte in der Gruppe mit Lymphomen auf 34%, in der CML-Gruppe auf 24,2% (n = 4) bzw. 17,3% (n = 1) des Ausgangswertes gesenkt werden. Beträchtliche Erythrozytenverluste oder sonstige Nebenwirkungen traten bei diesem Therapieverfahren nicht auf.
Außer einer kurzzeitigen symptomatischen Besserung des Allgemeinbefindens, die auf einen Rückgang von Leukozytose, Milz- und Lymphknotenschwellung zurückgeführt werden kann, blieb der Krankheitsverlauf unbeeinflußt. Die Akkumulationsgeschwindigkeit der Lymphozyten von Patienten mit B- bzw. T-Zellerkrankung änderte sich unter dieser Behandlungsform nicht.

Als Ergebnis dieser Arbeit kann man festhalten, daß sich die Leukapherese bei CLL und CML als nicht sehr effiziente Therapie erweist, sie jedoch gegenüber Chemo- und Strahlentherapie, die auch nur temporäre Ergebnisse zeigen, eine echte Alternative darstellt.

8. ANHANG

8.1 Fallbeschreibungen der CLL-Patienten:

Bei einigen Patienten mit geringer Ausschwemmung der Lymphozyten ins Blut (H.U., F.L., E.G.) wurde nur eine Leukapherese durchgeführt. Bestanden zusätzlich zur Lymphozytose klinische Beschwerden, wie bei der Patientin E.G., wurde zytostatische Therapie oder Bestrahlung eingeleitet. Ein rapides Ansteigen der Leukozyten innerhalb eines Monats bei Frau E.G. deutete auf eine Akzeleration der Krankheit hin, so daß außer Zytostase und symptomatischer Therapie auf jegliche weitere Intervention verzichtet wurde. Sie verstarb drei Monate später in stark reduziertem Allgemeinzustand.

Für den Patienten A.S. fiel die erste Zellseparation noch in den Behandlungszeitraum (Febr. 1979 - Dez.1981). Durch wiederholte Knospestöße konnte die Leukozytose bis zur 2. (1/2 Jahr später) und 3. Behandlung (ein Jahr später) niedrig gehalten werden. Innerhalb des nächsten Vierteljahres stiegen die Zellzahlen weit über den Ausgangswert an, so daß man sich zu einer zusätzlichen Knospetherapie entschloß. Ein cholestatischer Ikterus mit nachgewiesenen leukämischen Leberinfiltraten und ein sekundäres Antikörpermangelsyndrom kennzeichneten den weiteren Verlauf.

Mit ausgeprägter hämorrhagischer Diathese sowie Fundusblutung bei hypertoner Krise wurde die Patientin B.F. stationär aufgenommen. Innerhalb von wenigen Tagen stiegen die lymphoiden Zellen von 700.000/µl auf 1.276.000/µl. Trotz infauster Prognose dieser therapieresisten Prolymphozytenleukämie vom T-Zelltyp führten wir eine Separation durch. Frau B.F. verstarb jedoch am

nächsten Tag an einer intracerebralen Blutung.

Auch bei zwei anderen Patientinnen (P.U., E.D.) konnte die Leukapheresebehandlung den Krankheitsverlauf nicht mehr aufhalten:
Die Patientin P.U., bei der ein Immunozytom diagnostiziert worden war, wurde seit 1973 im Schwabinger Krankenhaus mit wechselnden Therapieschemata und Bestrahlungen behandelt. Seit 1979 bestand der Verdacht auf Absiedelung des Immunozytoms in den Bereich der Kapsula interna. Im maximal reduzierten Allgemeinzustand (kachektisch und mit Ruhedyspnoe) wurden Ende 1981 zwei Zytapheresen durchgeführt, bevor die Patientin knapp zwei Monate später mit den Zeichen einer Herz-Kreislauf-Insuffizienz der Krankheit erlag.
Viel kürzer, nämlich nur ein halbes Jahr, ist der Fall der Patientin E.D. (Immunozytom) dokumentiert. Schwäche, Leistungsabfall und Dyspnoe registrierte die Patientin schon drei Jahre bevor der Hausarzt sie schließlich wegen 950.000 Leukozyten/µl in die Klinik einwies. Die Symptomatik einer hämatologischen Systemerkrankung war nicht mehr zu übersehen: ubiquitär vorhandene, dolente LK, flohstichartige Blutungen im Wangenbereich, Milz und Leber deutlich unter dem Rippenbogen tastbar und vergrößert. 6 kurz hintereinander durchgeführte Zellseparationen bewirkten eine Verkleinerung von Milz und Lymphomen. Die Patientin fühlte sich subjektiv wohler und bekam wieder Appetit. Eine Woche später wurde mit einer Knospe-Stoßtherapie begonnen. Als nach zwei Monaten wegen Leukozytenwerten von fast 300.000/µl eine weitere 4-teilige Serie mit dem Zellseparator gestartet wurde, fand sich eine Schwellung im Schläfenbereich, die unter der Behandlung zurückging. Als Ausdruck einer Meningosis leucaemica stellte sich eine zerebrale Symptomatik mit Bewußtseinstrübung und nachfolgender Somnolenz ein. Die Todesursache lautete auf akutes Nierenversagen im Rahmen der Grundkrankheit.

Nach Diagnosestellung 1974 bis zur 1. Zellseparation wandte man bei der Patientin E.K. (CLL) medikamentöse und strahlentherapeutische Maßnahmen an. Vier Leukapheresebehandlungen bei gleichzeitiger Bestrahlung von Hals und Axillen ließen die dort sichtbaren LK kleiner werden. Abdominelle Druckschmerzen und Appetitlosigkeit von Seiten einer vergrößerten Milz verschwanden. Milzschmerzen, die auf Infarkte bei leukämischer Infiltration zurückgeführt werden können, traten erst ein halbes Jahr später wieder auf und veranlaßten uns zur gleichen Vorgehensweise. Diesmal konnte kein Rückgang der Lymphome beobachtet werden, so daß die Bestrahlung ambulant weitergeführt wurde. Subjektiv jedoch fühlte sich die Patientin "erleichtert". Bei einer Kontrolluntersuchung in unserer Ambulanz nach vier Monaten befand sie sich in einem guten Gesundheitszustand bei noch zufriedenstellender Hämato- und Thrombopoese. Über die Ursache ihres Todes, der ein Vierteljahr später eintrat, wurden uns keine Einzelheiten mitgeteilt.

Bis 1970 kann die Krankengeschichte des Patienten K.B. zurückverfolgt werden. Die CLL wurde bei ihm noch im Rai-Stadium 0 erfaßt (Zufallsbefund durch Hausarzt nach Myokardinfarkt) und bis 1979 nicht therapiert. Die langsame Lymphozytenakkumulation (T_V = 50/µl/Tag) manifestierte sich zunächst nur in Form einer Splenomegalie, so daß diese Region gezielt bestrahlt wurde. Nach gut einem Jahr folgten ein Leukapheresezyklus (5x) und anschließende Bestrahlung von Milz, Axillen und Leisten. LK und Milz wurden kleiner, der Patient fühlte sich wieder voll leistungsfähig und konnte sich sportlich betätigen. Thrombozytopenie, Anämie und eine Hypogammaglobulinämie ließen nach 9 Monaten eine 2. Serie (4x) sinnvoll erscheinen. Komplizierend trat im weiteren Verlauf die kutane Form einer Porphyrie hinzu, bevor ein halbes

Jahr später nach vier weiteren Leukapheresen mit oraler Prednison-Einnahme begonnen wurde. Die Leukapheresebehandlungen hatten eine Zunahme der Thrombozyten von 3.000/µl (!) auf 64.000/µl bewirkt, die sich unter Prednisongabe während der folgenden 4 Wochen bis auf 191.000/µl fortsetzte. Die letzte ambulante Untersuchung brachte keine neuen Gesichtspunkte.

Behandlungsindikation für Herrn R.H. war eine Leukozytose mit über 200.000 Zellen/µl. Leber, Milz und Lymphknoten waren nicht palpabel. Pathologisch-anatomische Gutachten sprachen sich für eine B-CLL vom pseudofollikulären Subtyp aus. Durch die ersten zwei Depletionen wurde die Zellzahl unter 100.000/µl gesenkt. Das plötzliche Aufschießen von LK axillär, inguinal und supraclaviculär sowie eine Thrombozytopenie (71.000/µl) nach nur vier Wochen - bei sonstigem Wohlbefinden! - veranlaßte uns zu einer 3. Behandlung und zwei Knospe-Stößen. Wiederholte Knospe-Stöße und noch eine Sitzung mit dem Zellseparator hielten die Zellzahlen auf einem konstanten Niveau; Hämato- und Thrombopoese waren noch voll erhalten. Ein Jahr nach Diagnosestellung hatte sich ein humorales Antikörpermangelsyndrom entwickelt und man begann trotz steroid-induziertem Diabetes mellitus mit einer Leukeran-Prednison-Dauertherapie. Es zeichnete sich eine beginnende Vergrößerung von Lungenhiluslymphknoten und Milz ab.

Bei einer Gruppe von Patienten wurde ein Behandlungsversuch mit einer einzigen Serie (mehr als 2 Leukapheresen) unternommen (L.H., M.S., O.P., W.P., V.H.), ehe auf konventionelle Mittel (Chemotherapie, Bestrahlung) zurückgegriffen wurde:
Von 1969 - 1980 überschritten die Leukozyten bei dem Patienten L.H. nicht den Plateauwert von 50.000/µl. Als sich innerhalb eines Jahres eine Akze-

leration abzeichnete, nahmen wir die Behandlung mit einer 10-teiligen Serie auf. Innerhalb eines Monats - bei Intervallen von 3 - 4 Tagen - konnte die Leukozytose von 333.000/µl auf 73.000/µl reduziert werden. Die anderen Werte änderten sich nicht wesentlich (Hb-Zunahme von 13,7 auf 15.0 g/100 ml, Thrombozyten schwankten um 110.000/µl).

Rascher Leukozytenanstieg, eine mäßige Anämie (Hb 10,4 g/100 ml), sonographisch nachgewiesene abdominelle LK-Schwellungen und eine Hepato-Splenomegalie konnten durch drei Knospe-Stöße beim Patienten M.S. nicht in den Griff bekommen werden. 10 Leukapheresen brachten eine Besserung des Allgemeinzustandes, obwohl der Rückgang der Lymphome nur geringfügig war. Milzschmerzen und Schweißneigung ließen an Intensität nach. Die ein halbes Jahr später auf einer anderen Abteilung der Klinik ermittelten Blutwerte zeigten keine Veränderung, sondern eine stationäre Phase der CLL an.

Für den Patienten O.P. war die Diagnose CLL eine Zufallsbefund; ihn führten davon unabhängige Beschwerden (Claudicatio intermittens und Ödeme an beiden Füßen und Unterschenkeln) ins Krankenhaus. Zahlreiche LK-Vergrößerungen, eine 4 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbare Leber und eine Milz, die bis in Nabelhöhe reichte, dokumentierte unser Aufnahmebefund. Über einen Zeitraum von 10 Tagen versuchten wir die Leukozyten zu depletieren, was uns aber nur unzureichend gelang. Der Zyklus wurde bei wiederholten, unveränderten Nachherbestimmungen (Leukozyten um 200.000/µl) von unserer Seite abgebrochen. Kontrollen in vierteljährlichen Abständen demonstrierten, daß bei diesem Patienten die zytostatische Therapie (Knospe) von größerem Effekt war (Leukozyten zwischen 70.000 und 90.000/µl, Hb 14 - 15 g/100 ml und Thrombozyten 120.000 - 140.000/µl).

Als Arzt konnte W.P. seine Krankheit 1969 an Hand von Blutbildveränderungen und Lymphomen selbst erkennen. Erst 10 Jahre später entschloß er sich zur

Behandlung mit Iscador^{R}. Die Zellzahlen bewegten sich in der Größenordnung von 500.000/µl, eine Anämie (Hb 9,6 g/100 ml) und Hypogammaglobulinämie lagen dann vor. Die Milz ragte um 7 cm unter dem Rippenbogen hervor. Wiederholtes Auftreten von Herpes labialis, vermehrte Schweißsekretion, Appetitlosigkeit und Müdigkeit kennzeichneten seine Leistungsinsuffizienz. Während der 8 Leukapheresen kam es zu einer Abnahme von Leukozytose, Milzdruck und Verdauungsbeschwerden. Die anschließend eingeleitete medikamentöse Therapie (Knospe) wirkte sich günstig auf Erythro- und Thrombopoese aus. Zwei Jahre nach Behandlungsaufnahme berichtete er über einen unveränderten Befund.
Die Krankengeschichte der Patientin V.H. läßt sich über 16 Jahre verfolgen. Alle verfügbaren Therapiemaßnahmen einschließlich extrakorporaler Blutbestrahlung (ECIB) und Zelldepletion kamen zum Einsatz. Schmerzhafte LK--Schwellungen axillär und am Hals wurden anfangs mit Prednison und Leukeran behandelt. Ein humorales Antikörpermangelsyndrom verursachte in der Folgezeit gehäufte Fieberperioden, einen Herpes zoster am Rücken und genitalen Soorbefall. Unter erheblichem therapeutischem Aufwand (ACTH-Kur 1976, 16 ECIB 1978, Organgestrahlungen, 5 Separationen 1981) versuchten wir, die Akkumulation von Lymphozyten zu verringern und die Blutbildung zu erhalten. Wegen guter Hämatopoese wurde die Patientin nach der Zytapheresebehandlung ohne Medikation entlassen, bevor sich nach 12 Monaten eine Aktivitätssteigerung anbahnte. Die zuletzt durchgeführte Knospe-Kur und eine Milzbestrahlung konnten ein Fortschreiten des Prozesses jedoch nicht verhindern. Ein Jahr später verstarb sie im Zustand hydropischer Herzkompensation.

Wie im Kapitel 5.4.2 schon erwähnt, wurden zwei unserer 23 Patienten ausschließlich mit der Zelldepletionsmethode therapiert:
Die CLL wurde beim Patienten H.M. 1975 entdeckt und zeigte die ersten vier Jahre außer langsamer kontinuierlicher Leukozytenzunahme keine Aktivitätszeichen (s. Abb. 20). Dann traten Gewichtsreduktion, Nachtschweiß, Juckreiz und eine Neigung zu Hämatomen hinzu. Im Blutbild fielen eine leichte Anämie (Hb 11,2 g/100 ml), 200.000 Leukozyten/µl, eine Hypogammaglobulinämie (Abnahme von IgA, IgG ,IgM) bei normalen Thrombozytenwerten auf. Das völlige Fehlen von Organvergrößerungen und peripheren Lymphomen favorisierte eine zurückhaltende Handlungsweise. Nach 9 Leukapheresen wurde der Patient ohne weitere Medikation entlassen. Zwei Jahre lang konnte eine erneute Intervention - in Form von 6 Separationen - hinausgeschoben werden. Milz, Leber und LK waren dann tastbar. Thrombozytenwerte von 60.000/µl zeigten einen Wechsel des Rai-Stadiums von 3 nach 4 an. Nach den Zellseparationen schloß sich eine medikamentöse Therapie an.
Die Leukämie des Patienten K.E. zeigte in den ersten 17 Jahren eine sehr langsame Progression. Zum Zeitpunkt der ersten vier Leukapheresen war die Erythropoese noch gut erhalten, während Granulo- und Thrombopoese schwächer ausgebildet waren. Drei weitere Zyklen reduzierten in den nächsten zwei Jahren wiederholt die mäßige Leukozytose. Da sich keine Verschlechterung der Symptomatik einstellte, erübrigte sich bisher jegliche andere Therapieform.

Zu widersprüchlichen Ergebnissen kamen Pathologen und Hämatologen in der Beurteilung der Befunde des Patienten R.P. Während man sich in einer auswärtigen Klinik für ein polymorphes Immunozytom aussprach, Lennert (ein Kieler Pathologe) eine tumorbildende CLL vom B-Typ zu erkennen glaubte, diagnostizierten Pathologen und Hämatologen des Schwabinger Krankenhauses unabhängig

voneinander ein centroblastisch-centrocytisches malignes Lymphom (Keimzentrumstumor, früher: großfollikuläres Lymphom Brill-Symmers, s.S. 13). Behandelt wurde die Erkrankung im ersten Jahr wie eine CLL mit Knospe-Stößen. Wegen peripherer Zytopenie, generalisierten LK-Schwellungen, Organomegalie und rezidivierenden Infekten schlossen sich nach Jahresfrist zwei Leukapheresen an. Das Blutbild war zu diesem Zeitpunkt - und bis zum Tode drei Monate später - nur gering leukämisch. In Form von plötzlich auftretenden Lymphomen stellte sich dann eine Befundverschlechterung ein, die sich auf Leukeran-Prednison-Gabe besserte. Der Übergang in ein Spätstadium kündigte sich durch rezidivierende Fieberschübe und generalisierte Lymphome an. Die symptomatische Besserung mit Entfieberung und Thrombozytenanstieg nach Polychemotherapie war nicht von Dauer. Präfinal entwickelte sich eine Ileus-Symptomatik, die auf abdominelle Lymphome zurückgeführt wurde.

8.2 Fallbeschreibungen der CML-Patienten:

Bei den CML-Patienten M.O. und P.K. erfolgte der erste Behandlungsschritt mit dem Zellseparator kurz nach Diagnosestellung durch den Hausarzt. In beiden Fällen war die Krankheit jedoch schon soweit fortgeschritten (der Patient P.K. wurde stationär wegen massiver Dyspnoe und Unterschenkelödemen aufgenommen), daß man die Dauertherapie mit Busulfan (bei M.O. nach zwei Separationen) fortsetzte.

Schleichend war der Krankheitsbeginn bei der Patientin G.O.: gehäufte Anginen, Müdigkeit und Pilzinfektion der Nägel. Der Befund erbachte 1976 eine

Thrombozytose (1.640.000/µl), leichte Anämie (12,7 g/100 ml) und Leukozytose von fast 60.000/µl. Die Milz war bei tiefer Inspiration gerade tastbar. Die Initialtherapie erfolgte wegen der Thrombozytose mit Busulfan. Als sich 1980 das Vollbild der Erkrankung mit Milztumor, stärkerer Infektneigung und Leukozyten über 160.000/µl einstellte, ging man auf eine Busulfan-Stoßtherapie über. Milzschmerzen, Fieber und rezidivierendes Nasenbluten ließen Mitte des Jahres den Verdacht auf eine akzelerierte Phase aufkommen. Nach zwei Leukapheresen und Umsteigen der Therapie auf Vincristin und Prednison wurde eine Splenektomie durchgeführt, da Radioeisenuntersuchungen (mit Fe^{59}) den Nachweis von vermehrtem Erythrozytenabbau in der Milz, extramedullärer Blutbildung in der Leber, Eisenstoffwechselstörung und stark eingeschränkter Knochenmarkfunktion erbracht hatten. Im weiteren Verlauf entwikkelten sich ubiquitäre LK, Hautinfiltrate, Hepatomegalie und Thrombozytopenie (17.000/µl). Das Diff.BB zeigte mit einer ausgeprägten Linksverschiebung (40% Myeloblasten) den Blastenschub an.

Thrombozytopenie, Anämie und eine bis zum Nabel reichende Milz waren die Initialsymptome der CML beim Patienten E.H.. Nach vierwöchiger Prednisongabe führten wir 5 Separationen durch und erzielten einen Rückgang der Leukozytose von 113.000/µl auf 53.300/µl. Die Thrombozyten, während dieser Phase auf 29.000/µl gefallen, stiegen innerhalb eines Monats wieder auf 280.000/µl an. Das Hb blieb unbeeinflußt. Für etwa ein Jahr bestand keine Behandlungsbedürftigkeit. Tägliche Fieberschübe und eine Milz, die den ganzen Oberbauch ausfüllte, erforderten dann eine Milzbestrahlung, unter der sich dieses Organ gut zurückbildete. Über Eisen-Chrom-Markierungen diagnostizierten wir im zweiten Krankheitsjahr eine extramedulläre Blutbildung in Leber und Milz, einen gering beschleunigten Erythrozytenabbau in der Milz

und eine ineffektive Blutbildung im KM. Der Myeloblastenschub setzte drei Monate später ein. Im Rahmen einer Lungenembolie verstarb der Patient bei Oberschenkel- und Beckenvenenthrombose.

Für den Veterinärmediziner J.M. führte die Klärung der Genese einer unklaren Leukozytose (25.000/µl) zur Diagnose. Das KM bot das Bild einer reifzelligen CML, die Chromosomenuntersuchung wies das Ph^1-Chromosom in allen analysierten Phasen nach, und der Index der ALP war negativ. Bei der klinischen Untersuchung konnte keine Organvergrößerung festgestellt werden. Ein halbes Jahr später begann der Patient wegen zunehmender Müdigkeit mit der Einnahme eines Mistelpräparates. Dann kombinierte er Mistel- mit Thymuspräparaten und anderen pflanzlichen Zubereitungen. Als die erste 5-teilige Leukapheresereserie begann, waren Milz und Leber vergrößert und LK axillär und in den Leisten tastbar. Eine vorübergehende Abnahme der Milzgröße trat nach der letzten Separation auf. Zur nächsten depletorischen Behandlung erschien der Patient drei Monate später in leicht reduziertem Ernährungszustand. Zwischenzeitlich waren Milzschmerzen, Appetitlosigkeit, verstärkte Schweißsekretion und Wärmeüberempfindlichkeit aufgetreten. Diesmal ließ sich nach zwei Leukapheresen keine subjektive und objektive Besserung feststellen. Die Hepatomegalie veranlaßte uns die Therapie mit Busulfan fortzusetzen.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ballas,S.K. and Kiesel,J.K. (1979). Correspondence: Leukapheresis for hyperviskosity. **Transfusion,19, 6,** 787.

2. Barton,J.C. and Conrad,M.E. (1978). Current status of blastic transformation in chronic myelogenous leukemia. **Am.J.Hemat.,** 4, 281-291.

3. Begemann,H. (1982). **Praktische Hämatologie, Differentialdiagnose, Therapie, Methodik.** Stuttgart: Thieme Verlag, 8.Auflage.

4. Begemann,H. und Kaboth,W. (1967). Nebenwirkungen der Cortisonderivate. **Internist,8, 3,** 85-94.

5. Begemann,H., Theml,H. und Fink,U. (1973). Die Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie. In Stacher,H. (Ed.), **Leukämien und maligne Lymphome** (pp. 293-301). München-Berlin-Wien: Urban u. Schwarzenberg.

6. Bierman,H.R., Kelly,K.H., Cordes,F. and Byron,R.L. (1956). Leukocyte production and delivery in the leukemias of man. **J.Clin.Invest.,**35, 692.

7. Blacklock,H.A., Hill, R.S., Bridl,M., Matthews,J.R. and Woodfield,D.G. (1980). Donor and therapeutic leucapheresis: Three years experience with the aminco continuous-flow celltrifuge. **NZ Med.J., 91,** 334-337.

8. Boggs,D.R., Sofferman,S.A. and Wintrobe,M.M. (1966). Review: Factors influencing the duration of survival of patients with chronic lymphocytic leukemia. **Am.J.Medicine, 40,** 243-254.

9. Brittinger,G., Bartels,H., Bremer,K., Dühmke,E., Gunzer,U., König,E. und Stein,H., (1976). Klinik der malignen Non-Hodgkin-Lymphome entsprechend der Kiel-Klassifikation: Centorcytisches Lymphom, centroblastisch-centrocytisches Lymphom. In Löffler,H. (Ed.), **Maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien** (pp. 211-223). München:J.F. Lehmanns Verlag

10. Brunning,R.D. (1980). Philadelphia chromosome positive leukemia. Human pathology,4, **11**, 307-309.

11. Buckner,D., Graw,R.G., Eisel,R.J., Henderson,E.S. and Perry,S. (1969). Leukapheresis by continuous flow centrifugation (CFC) in patients with chronic myelocytic leukemia. **Blood,33**, 353-369.

12. Callery,R.T., Strelkauskas,A.J., Yanovich,S., Marks,S., Rosenthal,D. and Schlossman,S.F. (1980). Functional abnormalities associated with T-lymphocytes from patients with chronic lymphocytic leukemia. **Clin.Immunol.Immunpathol.**, 17, 451-458.

13. Caplan,S.N., Coco,F.V. and Berkman,E.M. (1978). Management of chronic myelocytic leukemia in pregnancy by cell pheresis. **Transfusion**, **18**, 120-124.

14. Catovsky,D., Miliani,E., Okos,A. and Galton,D.A.G. (1974). Clinical significance of T-cells in chronic lymphocytic leukemia. Lancet 2,751-752.

15. Cooper,I.A., Ding,J.C., Adams,P.B., Quinn,M.A. and Brettell,M. (1979). Intensive leukapheresis in the management of cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukaemia and lymphocytic lymphoma. **Am.J.Hematol.**,6, 387-398.

16. Cremerius,R., Latham,A. und Kingsley,G. (1976). Eine neue Methode zur Sammlung von HLA-kompatiblen Thrombozyten und Granulozyten für Transfusionszwecke. In Fresenius Stiftung (Ed.), **Sonderdruck: Wissenschaftliche Informationen** (Vol. 3) (pp. 166-172).

17. Curtis,J.E., Hersh, E.M. and Freireich,E.J. (1972). Leukapheresis therapy of chronic lymphocytic leukemia. **Blood**, **39**, 163-175.

18. Damashek,W. (1967). Chronic lymphocytic leukemia - an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes. **Blood**, **29**, 566-584.

19. Derblich,R. (1982). Der Aderlaß. In Gabka,J. (Ed.), **Injektions- und Infusionstechnik** (pp. 2). Berlin: de Gruyter.

20. Diamond,I., Anderson,M.M. and McCreadie,S.R. (1960). Transplacental transmission of busulfan (myleran) in a mother with leukemia. **Pediatrics**, **25**, 85-90.

21. Dietzfelbinger,H., Theml,H., Lipp,Th., Woitinas,F. und Kaboth,W. (1981). **Plasmapherese, eine depletorische Therapie mit dem Zellseparator, nach einer internen Fortbildung des Krankenhauses München-Schwabing.** München.

22. Dietzfelbinger,H. und Woitinas,F. (1979). Substitutive und protektive Therapie mit Blutkomponenten. **Med.Klin.**,**74**, **18**, 680-685.

23. Eisenstaedt,R.S. and Berkman,E.M. (1978). Rapid cytoreduction in acute leukemia: management of cerebral leukostasis by cell pheresis. **Transfusion**, **18**, 113-115.

24. Ernst,E. (1981). Die modernen Varianten des Aderlasses. **Dtsch.Med.Wschr.**,**106**, 1513-1516.

25. Fauci,A.S. and Dale,D.C. (1975). The effect of hydrocortison on the kinetics of normal human lymphocytes. **Blood**,**46**, 2, 235-243.

26. Flad,H.-D., Huber,C., Bremer,K., Menne,H.-D. and Huber,H. (1973). Impaired recirculation of B lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia. **Eur.J.Immunol.**, **3**, 688-693.

27. Foon,K.A., Billing,R.J. and Terasaki,P.I. (1980). Dual B and T markers in acute and chronic lymphocytic leukemia. **Blood**, **55**, 16-20.

28. Freireich,E.J., Judson,G. and Levin,R.H. (1965). Separation and collection of leukocytes. **Cancer Res.**, **25**, 1516-1520.

29. Fulöp-Miller,R. (1982). Kulturgeschichte der Heilkunde. In Gabka,J. (Ed.), **Injektions- und Infusionstechnik** (pp. 1). Berlin: de Gruyter.

30. Galton,D.A.G. (1966). Current progress: The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. **Cand.Med.Ass.J., 94**, 1005-1010.

31. Galton,D.A.G., Goldman,J.M., Wiltshaw,E., Catovsky,D., Henry,K. and Goldenberg,G.J. (1974). Prolymphocytic leukemia. **Br.J.Haematol.,27**, 7-23.

32. Gatti,R.A., Robinson,W.A., Deinard,A.S., Nesbit,M., McCullough,J.J., Ballow,M. and Good,R.A. (1973). Cyclic leukocytosis in chronic myelogenous leukemia: New perspectives on pathogenesis and therapy. **Blood,41, 6**,771-782.

33. Goldfinger,D., Capostagno,V., Lowe,C., Sacks,H.J. and Gatti,R.A. (1980). Use of long-term leukapheresis in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. **Transfusion,20, 4**, 450-454.

34. Graw,R.G.Jr., Buckner,C.D. and Eise,R. (1969). Leukocyte collection with the NCI-IBM blood cell separator from leukemic and normal donors. **Proc.Am.Ass.Cancer Res., 10**, 32.

35. Grey,H.M., Rabellino,E. and Pirofsky,B. (1971). Immunglobulins on the surface of lymphocytes:IV. Distributuion in hypogammaglobulinemia, cellular immune deficiency, and CLL. **Br.J.Clin.Invest., 50**, 2368-2375.

36. Hadlock,D.C., Fortuny,I.E., McCullough,J. and Kennedy,B.J. (1975). Continuous flow centrifuge leucapheresis in the management of chronic myelogenous leukaemia. **Br.J.Haematol., 29**, 443-453.

37. Harke,H., Tanger,D., Fürst-Denzer,S., Papachrysanthon,C. und Bernhard,A. (1976). Einfluß u. Rückwirkungen einer präoperativen Thrombozytenseparation auf den postoperativen Blutverlust nach Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation. In Fresenius-Stiftung (Ed.), **Sonderdruck: Wissenschaftliche Informationen** (Vol. 4) (pp. 183-200).

38. Helmbrecht,J.R. (1977). Katamnestische Untersuchung zu Klinik und Prognose der chronischen lymphatischen Leukaemie. **Inaugural-Dissertation.** München: .

39. Hester,J.P., Kellog,R.M., Mulzet,A.P. and Kruger,V.R. (1979). Principles of blood separation and component extraction in a disposable continuous--flow single-stage channel. **Blood, 54**, 254-268.

40. Hässig,A., Barandun,S. .Buchner,U. und Lundsgaard-Hansen,P. (1974). Hämotherapie nach Maß: Zur klin. Verwendung von Blutkomponenten. **Dtsch.Med.Wschr., 99**, 913-916.

41. Höcker,P. (1976). Die Behandlung der chronischen myeloischen Leukämien mittels Leukapheresen. In Stacher,A. (Ed.), **Erkrankungen der Myelopoese** (pp. 368-371). München: Urban u. Schwarzenberg.

42. Höcker,P., Pittermann,E., Gobets,M. and Stacher,A. (1975). Treatment of patients wirh CML and CLL by leucapheresis with a continuous flow blood cell separator. In Goldman,J.M. and Lowenthal,R.M. (Ed.), **Leucocytes: Separation collection and transfusion** (pp. 510-518). London:AcademicPress.

43. Hübner,K. (1979). Die Non-Hodgkin-Lymphome. In Fischer,M., Mitrou,P.S. (Ed.), **Frankfurter Fortbildung, Hämatologie/Onkologie** (Vol. 1) (pp.132-165). Frankfurt/M: .

44. Janossy,G., Woodruff,R.K., Paxton,A., Greaves,M.F., Capellaro,D., Kirk,B., Innes,E.M., Eden,O.B., Lewis,C., Catovsky,D. and Hoffbrand,A.V. (1978). Membrane marker and cell separation studies in ph1-positive leukemia. **Blood, 51**, 861-877.

45. Kaboth,W. und Theml,H. (1978). Therapie der chronischen Leukämien im Erwachsenenalter. **Klinikarzt, 7**, 811-818.

46. Khan,A., Hill,J.M., Loeb,E., Mac Lellan,A., Comparini,S. and Goble,P. (1975). Repeated leucapheresis in chronic granulocytic leukemia. In Goldman,J.M. and Lowenthal,R.M. (Ed.), **Leucocytes: Separation,collection and transfusion** (pp. 519-524). London: Academic Press.

47. Klein,H.G., Garner,R.J., Miller,D.M., Rosen,S.L., Statham,N.J. and Winslow,R.M. (1980). Automated partial exchange transfusion in sickle cell anemia. **Transfusion,20, 5,** 578-584.

48. Koeffler,H., Phillip,H. and Golde,D.W. (1981). Chronic myelogenous leukemia - New concepts. **New Eng.J.Med.,21,part 1,304,** 1201-1209.

49. Koeffler,H., Phillip,H. and Golde,D.W. (1981). Chronic myelogenous leukemia - New concepts. **New Eng.J.Med.,21,part 2,304,** 1269-1274.

50. Koziner,B., Kempin,S., Passe,S., Gee,T., Good,R.A. and Clarkson,B.D. (1980). Characterization of B-cell leukemias: A tentative immunomorhological scheme. **Blood,56,** 815-823.

51. Kretschmer,V. (1981). Leukozytenseparation und - transfusion. **Beiträge zu Infusionstherapie und klinische Ernährung - Forschung und Praxis.** Basel: Karger,S., 8-10.

52. Kubo,R.T., Grey,H.M. and Pirofsky,B. (1974). IgD: A major immunoglobulin on the surface of lymphocytes from patients with chronic lymphatic leukemia. **J.Immunol.,112,** 1952-1954.

53. Lane,T.A. (1980). Continuous-flow leukapheresis for rapid cytoreduction in leukemia. **Transfusion,20, 4,** 455-457.

54. Lennert,K. (1976). Klassifikation und Morphologie der Non-Hodgkin--Lymphome. In H.Löffler (Ed.), **Maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien** (pp. 145-150). München: J.F. Lehmanns Verlag.

55. Lowenthal R.M. (1977). Chronic leukaemias: Treatment by leucapheresis. **Exp.Hemat.: Supplement, 5,** 73-84.

56. Lowenthal,R.M., Buskard,N.A., Goldman,J.M., Spiers,A.S.D., Bergier,N., Graubner,M. and Galton,D.A.G (1975). Intensive leukapheresis as initial therapy for chronic granulocytic leukemia. **Blood,46, 6,** 835-844.

57. Lowenthal,R.M., Buskard,N.A., Park,D.S. and Goldman,J.M. (1975). Leukapheresis therapy for chronic granulocytic leukemia: Measures for improved control. In Goldman,J.M. and Lowenthal,R.M. (Ed.), **Leucocytes: Separation collection and transfusion** (pp. 499-509). London: Academic Press.

58. Maisey,D.N. and Olczak,S.A. (1981). Short reports: Successful plasmapheresis in the Miller-Fisher syndrome. **Br.Med.J.,282**, 778.

59. Mishler,J.M., Hadlock,D.C., Fortuny,I.E., Nicora,R.W. and McCullough,J.J. (1974). Increased efficiency of leukocyte collection by the addition of hydroxyethyl starch to the continuous flow centrifuge. **Blood,44**, 4, 571-581.

60. Morley,A.A., Baikie,A.G. and Galton,D.A.G. (1967). Cyclic leucocytosis as evidence for retention of normal homeostatic control in chronic granulocytic leukemia. **Lancet**, 2, 1320-1323.

61. Morse,E.E., Bronson,W., Carbone,P. and Freireich,E.J. (1961). Effectiveness of granulocyte transfusion from donors with chronic myelocytic leukemia to patients with leukopenia. **Clin.Res.**, 9, 332.

62. Müller,T., Borberg,H. und Gross,R. (1975). Erste Erfahrungen mit einem neuen Blutzellenseparator. In Freseniusstiftung (Ed.), **Sonderdruck: Wissenschaftliche Informationen** (Vol. 4) (pp. 179-183).

63. Pineda,A.A., Brzica,S.M. and Taswell,H.F. (1977). Continuous- and semicontinuous-flow blood centrifugation systems: Therapeutic applications, with plasma-, platelet-, lympha-, and eosinapheresis. **Transfusion,17**, 5, 407-416.

64. Ploss,H. und Bartels,N. (1982). Das Weib in der Natur- und Völkerkunde. In Gabka,J. (Ed.), **Injektions- und Infusionstechnik** (pp. 3). Berlin: de Gruyter.

65. Preud'homme,J.L. and Seligmann,M. (1972). Surface bound immunoglobulins as a cell marker in human lymphoproliferative diseases. **Blood, 40**, 777-794.

66. Rai,K.R., Sawitsky,A., Cronkite,E.P., Chanana,A.D., Levy,R.N. and Pasternack,B.S. (1975). Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. **Blood, 46**, 219-234.

67. Ross,G.D. (1979). Identifikation of human lymphocyte subpopulations by surface marker analysis. **Blood, 53**, 799-811.

68. Schiffer,L.M. (1968). Kinetics of chronic lymphocytic leukemia. **Ser.Haemat.1, 3**, 3-23.

69. Schricker,K.Th., Neidhardt,B. und von der Emde,J. (1981). Die autologe Bluttransfusion tiefkühlkonservierten Blutes in der Herzchirurgie. **Dtsch.med.Wschr.,106**, 1333-1337.

70. Seidl,S. (1980). Gezielte Hämotherapie - Bluttransfusion nach Maß. **Wiener Med.Wschr., 20**, 658-662.

71. Stacher,A., Höcker,P. und Pittermann,E. (1975). Einsatzmöglichkeiten und Ergebnisse der Anwendung eines Zellseparators in der Hämatologie. **Wiener Med.Wschr., 1**, 35-44.

72. Stich,W. (1969). Gezielte Hämotherapie. **Internist, 2**, 52-58.

73. Theml,H. (1978). Die chronische lymphatische Leukämie. **In Begemann,H. (Ed.), Handbuch der inneren Medizin II/6** (pp. 519-619). Berlin-Heidelberg-New York: Springer.

74. Theml,H. und Begemann, H. (1975). Die Bedeutung kinetischer und immunologischer Daten für ein pathomechanisches Verständnis und eine kritische Therapie von Lymphomen. In Theml,H. und Begemann,H. (Ed.), **Lymphozyt und klinische Immunologie** (pp. 140-147). Berlin-Heidelberg-New York: Springer

75. Theml,H., Höft,E., Helmbrecht,H., Burger,A., Brehm,G. und Kaboth,W. (1976). Der Stellenwert depletorischer Methoden in der Therapie von Nicht-Hodgkin-Lymphomen. In Löffler,H. (Ed.), **Maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien** (pp. 303-313). München: J.F. Lehmanns Verlag.

76. Theml,H., Trepel,F., Schick,P., Kaboth,W. and Begemann,H. (1973). Kinetics of lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia: Studies using continuous 3H-Thymidine infusion in two patients. **Blood,42, 4,** 623-636.

77. Thiel,E. (1979). Immundiagnose der Leukämie. Neue Möglichkeiten durch Zellmembranmarker, Immunforschung in Klinik und Labor. In Fresenius-Stiftung (Ed.), Sonderdruck: Wissenschaftliche Informationen (pp. 37-75)

78. Thiel,E., Bauchinger,M., Rodt,H., Huhn,D., Theml,H. and Thierfelder,S. (1977). Evidence for monoclonal proliferation in prolymphocytic leukemia of T-cell origin. **Blut, 35,** 427-436.

79. Thiel,E., Rodt,H., Huhn,D. and Thierfelder,S. (1976). Decrease and altered distribution of human T antigen on chronic lymphatic leukemia cells of T type, suggesting a clonal origin. **Blood, 47,** 723-736.

80. Trepel,F. (1975). Kinetik lymphatischer Zellen. In Theml,H. und Begemann,H. (Ed.), **Lymphozyt und klinische Immunologie** (pp. 16-26). Berlin-Heidelberg-New York: Springer.

81. Trepel,F. und Schick,P. (1976). Proliferation und Wachstum von lymphatischen Zellpopulationen bei Malignen Lymphomen. In Löffler,H. (Ed.), **Maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien** (pp. 33-47). München: J.F.Lehmanns Verlag.

82. Vallejos,C.S., McCredie,K.B., Brittin,G.M. and Freireich,E.J. (1973). Biological effects of repeated leukapheresis of patients with chronic myelogenous leukemia. **Blood, 42,** 925-933.

83. Vodopick,H., Rupp,E.M., Edwards,C.L., Goswitz,F.A. and Beauchamp,J.J. (1972). Spontaneous cyclic leucocytosis and thrombocytosis in chronic granulocytic leukemia. **New Eng.J.Med.,286,** 284-290.

84. Wheeler,T.G., McCredie,K.B., Freireich,E.J. and Daniels,T,V., (1974). Increased efficiency of leukocyte collection from patients with chronic myelocytic leukemia. **Transfusion,14, 3,** 253-256.

85. Winton,E.F. and Vogler,W.R. (1978). Development of a practical oral dexamethasone premedication schedule leading to improved granulocyte yields with the CFC blood cell separator. **Blood,52, 1,** 249-253.

86. Woods,A.H., Gibbs,R. and Holmberg,A., (1975). The anaemia associated with repeated leucapheresis. In Goldman,J.M. and Lowenthal,R.M. (Ed.), **Leucocytes: Separation collection und transfusion** (pp. 106-111). London: Academic Press.

87. Wright,D.G., Karsh,J., Fauci,A.S., Klippel,J.H., Decker,J.L., O'Donell,J.F. and Deisseroth,A.B. (1981). Lymphocyte depletion and immunosuppression with repeated leukapheresis by continuous flow centrifugation. **Blood,8, 8,** 451-457.

88. Wybran,I., Chantler,S. and Fudenberg,H.H. (1973). Isolation of T-cells in chronic lymphocytic leukemia. **Lancet, 1,** 126-129.

89. Yu,D.T.Y., Clements,P.J., Paulus,H.E., Peter,J.B., Levy,J. and Barnett,E.V. (1974). Human lymphocyte subpopulations: Effect of corticosteroids. **J.Clin.Invest., 53,** 565-571.

90. Zippin,C., Cutler,S.J., Reeves,W.J. and Lum,D. (1973). Survival in chronic lymphocytic leukemia. **Blood,42, 3,** 367-376.

Besonderen Dank möchte ich Herrn Professor Dr. H. Begemann aussprechen, daß ich die Arbeit in seiner Abteilung durchführen konnte.

Herrn Dr. H. Dietzfelbinger, der das Thema dieser Arbeit anregte, möchte ich für die Einführung in die Separationstechnik und die immer wieder aufmunternde und sachkundige Unterstützung herzlich danken.

Meine Freundin Birgit Wünsch hat mit wertvollen Diskussionen in angenehmer Atmosphäre und der Anfertigung von einem großen Teil der Abbildungen sehr zum Gelingen beigetragen. Dafür und für die Zeit und Geduld, die sie während der Ausarbeitungsphase aufbrachte, möchte ich mich allerherzlichst bedanken.

Eine wertvolle Hilfe bei der Auswertung der Daten auf der Rechenanlage in Garching und der Interpretation der Statistik war mir mein langjähriger Freund Murry M. Kohn. Ihm gilt an dieser Stelle vor allem mein Dank.

L e b e n s l a u f

Name:	Marina G I E T Z	
Geburtsdatum:	11.5.1951	
Geburtsort:	Berlin-Köpenick	
Eltern:	Gerhard Gietz, Bauingenieur, und Ehefrau Inge geb. Burkhardt, Schneiderin	
Familienstand:	ledig	
Schulbesuche:	1957 - 1961	Volksschule in Berlin-Köpenick
	1961 - 1963	Volksschule in Dortmund
	1963 - 1970	Gymnasium in Dortmund
	1970 - 1972	Gymnasium in München (Abitur)
Studienweg:	WS 1972/73	Beginn des Physikstudiums an der Ludwig Maximilians-Universität München
	7.5.75	Vordiplom-Prüfung in Physik
	SS 1977	Beginn des Medizinstudiums in Stuttgart-Hohenheim
	1977 - 1983	Studium der Medizin an der Ludwig Maximilians-Universität München
	1982 - 1983	Medizinisches Praktisches Jahr: Chirurgie: Chir. Abt. Rosenheimer KH, Prof. Hofmann Pädiatrie: Kinderklinik d. Universität im Dr.v.Haunerschen Kinderspital, Prof. Betke Innere Medizin: III. Med. Harlachinger KH, Dr. Kiefhaber
	21.4.83	Abschlußexamen des Medizinstudiums